UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1902-1903. N° 497.

L'ADRÉNALINE

ET

SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN DÉCEMBRE 1902

PAR

H. DOLLARD

Noms des Examinateurs : M. AUDRY, *Président* ; M. SAINT-ANGE, M. BRÆMER, M. CESTAN, *Assesseurs*.

TOULOUSE

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ÉDOUARD PRIVAT

Librairie de l'Université

14, RUE DES ARTS (SQUARE DU MUSÉE)

Tous droits réservés.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1902-1903. N° 497.

L'ADRÉNALINE

ET

SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN DÉCEMBRE 1902

ACAD. LUDOVICI BIBL.

PAR

H. DOLLARD

Noms des Examinateurs : M. AUDRY, *Président* ; M. SAINT-ANGE, M. BRÆMER, M. CESTAN, *Assesseurs*.

TOULOUSE

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ÉDOUARD PRIVAT

Librairie de l'Université

14, RUE DES ARTS (SQUARE DU MUSÉE)

Tous droits réservés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN..... MM. CAUBET.
ASSESSEUR..... FREBAULT.

PROFESSEURS.

Anatomie	MM. CHARPY.
Histologie normale	TOURNEUX.
Physiologie	ABELOUS.
Anatomie pathologique	TAPIE.
Pathologie et thérapeutique générales	HERRMANN.
Pathologie interne	ANDRE.
Pathologie externe	PENIERES.
Médecine opératoire	LABEDA.
Thérapeutique	SAINT-ANGE.
Hygiène	GUIRAUD.
Clinique médicale	CAUBET. MOSSE.
Clinique chirurgicale	JEANNEL. CHALOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	AUDRY.
Clinique des maladies mentales	REMOND.
Pharmacie	DUPUY.
Chimie et Toxicologie	FREBAULT.
Matière médicale	BRÆMER.
Histoire naturelle	LAMIC.

CHARGÉS DE COURS.

Anatomie topographique	MM. SOULIÉ.
Physique	MARIE.
Chimie	ALOY.
Histoire naturelle	SUIS.
Médecine légale	GUILHEM.
Bactériologie	MOREL.
Clinique des maladies des enfants	BEZY.
Clinique obstétricale	AUDEBERT.
Clinique ophtalmologique	FRENKEL.
Hydrologie	GARRIGOU.
Pathologie expérimentale	MAUREL.
Cours théorique d'obstétrique aux sages-femmes	AUDEBERT.
Cours élémentaire aux sages-femmes	N...

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

Pathologie interne et médecine légale	MM. MOREL. RISPAL. FRENKEL.
Chirurgie	BAUBY. CESTAN.
Accouchements	AUDEBERT.
Anatomie et Histologie	SOULIE.
Physiologie	BARDIER.
Chimie	N ..
Physique	CLUZET.
Pharmacie	RIBAUT.

Secrétaire de la Faculté..... M. CHAUDRON.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0083

INTRODUCTION

L'« Adrénaline » est le principe actif alcaloïde des capsules surrénales isolé en 1900, sous forme cristalline et chimiquement pure, par le Dr Jokichi Takamine, de New-York.

Outre l'intérêt physiologique qui s'attache à sa découverte, l'Adrénaline s'est imposée de bonne heure à l'attention du corps médical par de merveilleuses propriétés vaso-constrictives qui l'élèvent au premier rang des agents d'hémostase. Néanmoins, malgré que son introduction en France date de près d'une année, certains l'ignorent, et beaucoup ne la connaissent qu'enveloppée de ce scepticisme de prévention qui accueille tout nouveau médicament. Nous nous sommes proposés de montrer combien ses services précieux méritent, au contraire, la confiance des spécialistes,

et nous avons voulu, par une large étude d'ensemble, apporter notre tribut personnel à sa vulgarisation.

Sur les conseils de notre maître, M. le Dr Escat, nous nous sommes donnés pour tâche de présenter d'abord, sous forme méthodique, les connaissances communément acquises jusqu'à ce jour en pharmacologie sur le nouvel alcaloïde : la première partie de notre thèse, du moins, l'a tenté.

Dans une seconde partie, nous nous sommes préoccupés de fixer, de façon brève mais concise, les applications qu'on en a fait à la médecine et chirurgie générales, à l'ophtalmologie. Sur l'usage particulier de l'Adrénaline en oculistique, nous avons sollicité l'opinion autorisée de M. le Dr Terson père, de Toulouse : nous prions l'éminent oculiste d'agréer ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil obligeant et la réponse magistrale qu'il a bien voulu faire à notre requête.

L'importance majeure de l'emploi de l'Adrénaline en oto-rhino-laryngologie nous a fait accorder un plus grand développement à la troisième partie de ce travail qui lui est consacrée. Reprenant les conclusions d'une thèse récente de Bordeaux, nous avons appuyé nos commentaires au-

tant sur le témoignage d'auteurs qualifiés que sur les observations personnelles recueillies à l'Hôtel-Dieu, à la clinique rhino-laryngologique de M. le Dr Escat, adjointe au service de M. le professeur Audry.

Nous ne saurions présenter cette thèse sans remercier M. le professeur Audry, qui a bien voulu en accepter la présidence. La meilleure part de notre gratitude, enfin, s'adresse à M. le Dr Escat, qui inspira ce travail et nous en fournit, avec une obligeance dont on se souvient, la matière clinique et bibliographique.

PREMIÈRE PARTIE

Pharmacologie de l'Adrénaline[1].

Historique. — Après qu'Addison, en 1855, eut signalé, dans la maladie qui porte son nom, quelques altérations constantes des capsules surrénales, les recherches successives de Brown-Séquard, Schäfer, Mankowski, Moore, Abelous et Langlois, de Bates, Guinard et Martin, et bien d'autres, établirent hors de conteste que certains éléments de la portion médullaire des capsules jouaient un rôle physiologique indispensable à la vie et possédaient une action thérapeutique des plus intéressantes.

Parmi ces auteurs, quelques-uns ont considéré les reins succenturiés comme des glandes à sécrétion interne dont le principe actif exerce une ac-

1. *Voir le double rapport de Takamine :* The Blood-Pressure Raising of the suprarenal glands (*Therapeutic-Gazette*, 15 avril 1901) et (*The Journal of the American Medical Association*, 18 janvier 1902).

tion stimulante sur le cœur, les vaisseaux et sur le système musculaire général, en maintenant son *tonus*. D'autres, dont l'avis semble prévaloir, constatant la toxicité du sang chez les animaux décapsulés, assignent au principe actif la fonction de détruire les produits toxiques élaborés au cours des échanges nutritifs. Selon Dor, de Lyon (18 *bis*), la moelle des capsules surrénales transformerait en principe actif (donc en Adrénaline) divers produits toxiques et divers pigments qui s'accumuleraient sans cela dans l'organisme et créeraient le tableau clinique de la maladie d'Addison.

Extraits et poudres de glandes surrénales. — Quoi qu'il en soit, l'extrait aqueux de glandes fraîches, la poudre de glande desséchée dans le vide avaient été naturellement utilisés, en premier lieu, par la thérapie générale et spéciale. Ces préparations s'obtenaient en traitant par les méthodes connues la substance médullaire des capsules, en qui Vulpian[1], puis Wirchow, avaient reconnu la présence d'un agent réducteur, assimilé par Kruckenberg à la pyrocatéchine[2]. Mais, outre que la richesse des glandes en principe actif est très inconstante (Goufrein) (29), les extraits et poudres tenaient de leur préparation une variabilité dans l'activité, une tendance à s'altérer rapidement qui rendait leurs résultats infidèles, contra-

1. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, séance du 27 septembre 1856. (Sur les capsules fraîches, on peut voir la partie médullaire se colorer par le perchlorure de fer = Réaction de Vulpian.)

2. *Wirchow's Archiv.*, Band CI, pp. 542 ; 1885.

dictoires, et leur usage même parfois dangereux à cause des risques d'infection ; de sorte que la difficulté à obtenir des solutions pures de titre et d'activité définis, l'impuissance à les conserver stables et imputrescibles avaient empêché de généraliser leur emploi.

Recherche du principe actif. — Pour obvier à ces inconvénients et avoir une substance inoffensive toujours égale à elle-même en composition et efficacité, de nombreuses tentatives avaient été faites ces dernières années à l'intention d'isoler le principe actif lui-même.

J.-B. Moore (52), de Londres, en 1894, crut l'avoir trouvé et le faisait dériver de la pyridine ; mais Goufrein (29), Dubois (19) obtinrent en réalité, les premiers, en 1895, un produit vaso-constricteur insoluble dans l'alcool, soluble dans l'eau, ni volatil, ni toxique. S. Frankel l'appelait *Sphygmogénine* et Wagner *Ischémine*. Ce corps était très impur et composé de divers albumoses.

Les plus sérieux précurseurs devaient être le professeur J.-J. Abel, de l'Université Johns Hopkins, et le Dr Otto von Furth, de l'Institut de chimie physiologique de Strasbourg. Abel, après deux travaux parus dans le *Bulletin de l'Hôpital Johns Hopkins* (1 et 2), annonça qu'il avait isolé le principe actif des glandes surrénales et l'avait dénommé *Epinéphrine* (1897-1898). Peu après, Furth (26), rapportant les résultats de ses investigations, déclarait l'épinéphrine composée seulement d'une matière inerte mélangée à une toute petite partie de principe actif, et annonçait à son

tour qu'ayant réussi à isoler le vrai principe, il l'avait appelé *Suprarénine :* il en faisait une dioxypyridine hydrogénée (1900).

En juillet 1899, un troisième travail d'Abel (3) défendait l'épinéphrine contre les critiques de Furth ; mais une série d'analyses éteignit la controverse : il fut démontré qu'aucune des deux substances n'avait une composition chimique nettement définie et que leur qualité de principe surrénal pur n'était rien moins que réelle. L'épinéphrine et la suprarénine demeurèrent des curiosités de laboratoire.

Découverte et vulgarisation de l'Adrénaline. — C'est à un médecin d'origine japonaise, le Dr Jokichi Takamine, de New-York, que devait revenir l'honneur de la découverte. Intéressé par la discussion d'Abel et Furth, il reprit leurs recherches et parvint, au moyen d'une méthode différente, à isoler le principe vaso-constricteur des capsules surrénales. En janvier 1901, il présentait l'*Adrénaline* à la Société médicale de l'Etat de New-York et en faisait connaître la préparation au LIIe Congrès de l'Association médicale américaine (75).

Immédiatement vulgarisée, l'Adrénaline, alcaloïde chimiquement pur, se substituait dans tous ses emplois à l'ancien extrait, recueillait l'éloge des spécialistes américains et commençait la conquête de l'ancien monde.

Pendant l'été de 1901, vers la fin août, M. le Dr de Roaldès, de la Nouvelle-Orléans (E.-U.), passant à Toulouse, confiait à M. le Dr Escat un

échantillon de solution de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$. Notre maître l'expérimentait dès le début d'octobre, en même temps que M. Moure, croyons-nous, et il a tenu seulement à certaines circonstances que Toulouse n'ait sur Bordeaux la priorité française de la vulgarisation.

Quoi qu'il en soit, en décembre 1901, MM. Moure et Brindel (55) publiaient, dans la *Revue hebdomadaire de laryngologie*, le premier travail français sur la découverte américaine, et une communication de M. Vacher (77) au Congrès de la Société française de laryngologie (mai 1902), soulevant la question de l'Adrénaline, inspirait à M. Lermoyez un article enthousiaste dans la *Presse médicale* (7 mai 1902). Quelques mois plus tard paraissait, première sur le sujet, la thèse de M. le Dr Trivas, de Bordeaux.

L'Adrénaline avait dès lors obtenu en France ses lettres de crédit.

Synonymie. — Sphygmogénine, ischémine, epinéphrine, suprarénine.

Formule. — La formule brute de l'Adrénaline obtenue par l'analyse, est, d'après Takamine, $C^{10}H^{15}Azo^{3}$. Par ses réactions, l'Adrénaline semble se rattacher, d'une part à la pyridine par son noyau, d'autre part à la pyrocatéchine par un double groupement phénolique OH en position ortho.

Préparation[1]. — « Les capsules surrénales[2] de veaux ou bœufs, finement hâchées et triturées, sont laissées cinq à six heures en macération aqueuse à une température de 50° à 80° C; on agite souvent et on ajoute de l'eau au fur et à mesure qu'elle s'évapore. On porte ensuite la masse à 90-95° pour coaguler les matières albuminoïdes. Afin d'éviter le contact avec l'air, dont l'oxygène formerait avec le principe actif une substance inerte, on a eu soin de ne pas exposer le liquide au soleil et de faire flotter à la surface de la masse une couche de graisse, qui empêche en même temps une évaporation trop rapide. La masse est ensuite exprimée et séparée de la portion liquide qui contient le principe actif. Afin d'extraire ce qui peut y en rester, on laisse la masse résiduelle tremper une heure dans l'eau chaude légèrement acidulée d'acide chlorhydrique ou acétique : le liquide ainsi obtenu est ajouté au premier extrait et on laisse le tout se séparer de la graisse. On obtient ainsi un liquide clair et transparent qui est évaporé dans le vide. A cette solution concentrée, on ajoute trois à quatre fois son volume d'alcool fort qui précipite toutes les matières inertes, organiques et inorganiques. Ces substances ainsi séparées sont lavées

1. Cité d'après Trivas (Thèse de Bordeaux, 1902), *reproduisant le Mémoire du Dr Jokichi Takamine.*

2. Selon Dor (18 *bis*), la partie corticale des capsules renfermerait de l'Adrénaline en assez grande quantité; mais au lieu d'y être à l'état isolé comme dans la partie médullaire, elle y serait en combinaison chimique avec des graisses.

à l'alcool pour être débarrassées de tout ce qu'elles peuvent contenir de principe actif. La solution alcoolique est alors évaporée *in vacuo*, et par ce moyen l'alcool est exactement repris. Au liquide résiduel, on ajoute ensuite de l'ammoniaque jusqu'à ce que la solution soit devenue franchement alcaline; puis celle-ci est abandonnée à elle-même pendant une heure.

« Au bout de ce temps, il se forme un précipité jaunâtre qui est de l'Adrénaline brute, non préparée, sous sa forme basique : il est filtré, lavé à l'eau et séché.

« L'Adrénaline précipite ordinairement sous forme d'une masse légèrement jaunâtre qui est une agglomération de cristaux et aiguilles d'une remarquable finesse. Ainsi obtenue, l'Adrénaline n'est pas pure : elle contient plus ou moins de substances colorantes et des matières inorganiques, principalement des phosphates.

« Au lieu d'ammoniaque, on peut utiliser comme précipitant la soude caustique; mais il faut éviter d'en employer une trop grande quantité : un excès redissout l'Adrénaline. Les alcalis caustiques peuvent aussi être avantageusement utilisés soit en association avec du chlorhydrate d'ammoniaque, soit en faisant passer ensuite un courant de gaz carbonique pour enlever l'excès d'alcali.

« La dernière manipulation doit rendre le principe actif chimiquement pur. Pour ce faire, l'Adrénaline est dissoute dans un acide et additionnée d'une quantité suffisante d'alcool ou d'éther : il se produit alors un précipité brun de matières colo-

rantes et d'impuretés inorganiques. Ce précipité est séparé par décantation et filtration. Le filtrat est traité par un des procédés décrits plus haut, et l'on obtient ainsi un précipité blanc cristallin d'Adrénaline. Ce précipité est de nouveau filtré, lavé à l'eau, puis à l'alcool, et séché. »

Livraison. — La maison Parke, Davis et C^e^, de Détroit (Michigan, E.-U.), livre l'Adrénaline sous trois formes différentes :

1° *En petites tablettes rondes de tartrate d'Adrénaline* solubles. Une tablette dissoute dans 15 grammes de sérum physiologique constitue une solution au $\frac{1}{1000}$. L'avantage est dans la facilité de préparer, à chaque besoin, une petite quantité de solution fraîche.

2° En *poudre cristalline* en petits tubes de verre de 6 à 7 centigrammes. On peut, au moyen d'une eau légèrement acidulée d'HCl, fabriquer, avec ces cristaux d'Adrénaline, de parfaites solutions de l'alcaloïde pourvu qu'on évite le contact de l'air. Mais comme il est généralement difficile de prévenir l'oxydation qui résulte de ce contact, MM. Parke et Davis ont mis en circulation :

3° Une *solution stérilisée de chlorhydrate d'Adrénaline au* $\frac{1}{1000}$ en flacons de 30 grammes. Cette solution saline normale, qu'on peut considérer comme solution-mère, a la composition suivante :

Chlorhydrate d'Adrénaline.....	1	gramme.
Solution physiologique de chlorure de sodium.....	1,000	—
Chlorétone.....	5	—

L'adjonction de chlorétone (chloroforme + acétone) assure sa stabilité et lui donnerait un très léger pouvoir anesthésique et antiseptique.

Cette solution peut se diluer selon les besoins : il suffit de décanter en un flacon stérilisé la quantité utile et d'ajouter soit de l'eau distillée, soit une solution salée physiologique. Sa simplicité d'emploi, sa parfaite asepsie, ont fait de cette préparation la plus commune et la plus courante.

Caractères d'identité. — I° Organoleptiques et Physiques.

L'Adrénaline est une substance claire, blanchâtre, micro-cristalline. Autant qu'on peut l'observer, elle présente cinq formes différentes de cristallisation : *a*) en verrue et tomate; *b*) en forme de feuille; *c*) en lames rhombiques; *d*) en aiguilles fines; *e*) en cristaux prismatiques. Par diverses méthodes, on peut transformer ces cristaux les uns dans les autres.

L'Adrénaline a une saveur un peu amère et laisse sur la langue, à l'endroit où elle a été appliquée, une tache blanche, avec sensation d'engourdissement. A l'état sec, elle est parfaitement stable; mais si on la soumet à l'action de la chaleur, elle devient brune à 205° C.; elle fond, se décompose et se boursoufle à 207°.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, mais plus facilement dans l'eau très chaude, dans la proportion de 1 pour 5000 : les cristaux se séparent par refroidissement des solutions saturées.

Les solutions aqueuses, normalement incolores à l'état frais, ont une prompte tendance à passer successivement, au contact de l'air, du rose au rouge, et parfois au brun.

L'Adrénaline est encore très soluble dans l'eau legèrement acidulée, dans les acides, les alcalis, mais point du tout dans l'ammoniaque, ni dans les solutions de carbonates alcalins, pas plus que dans l'alcool à 90°, l'éther et l'huile d'amandes.

Elle donne au papier de tournesol, ainsi qu'à la phtaléine du phénol, une réaction légèrement alcaline. (100 parties d'Adrénaline saturent 27,38 parties de So^4H^2.)

II° Caractères chimiques. (*Réactions.*)

L'Adrénaline réduit très énergiquement les sels d'argent (Azo^3Ag) et le chlorure d'or, en donnant aux solutions une belle teinte variant du rose au rouge carmin; elle agit dans le même sens sur les agents oxydants, tels que le ferrocyanure et le bichromate de potassium. Ce pouvoir réducteur puissant explique l'affinité de l'Adrénaline pour l'oxygène de l'air et le changement de couleur par oxydation de ses solutions débouchées. L'iode agissant sur l'Adrénaline lui donne une belle teinte rose; mais la réaction la plus caractéristique est celle du perchlorure de fer : en milieu acide il produit, avec une solution d'Adrénaline, une coloration vert-émeraude qui tourne au pourpre et au rouge carmin, si l'on y ajoute une cer-

taine quantité de potasse. Un acide fort peut contrarier la réaction en limitant le changement de couleur à une teinte vert-jaunâtre.

Aucun des réactifs suivants ne produit de précipité, ni l'iodure double de potassium et de mercure, ni les acides picrique, tannique, phosphomolybdique, pas plus que le sublimé ou le chlorure de platine.

L'Adrénaline dissoute dans la potasse y est très rapidement altérée par l'oxygène de l'air, et Takamine n'a pu en obtenir un composé bien défini.

Au contraire, l'Adrénaline, qui est un alcaloïde, donc une base, forme, en se combinant aux acides, des sels, difficilement cristallisables il est vrai. On peut en obtenir plusieurs espèces : les sulfates, les benzoates, les tartrates, les chlorhydrates, en dissolvant soigneusement l'Adrénaline avec chacun des acides correspondants et en évaporant dans le vide en présence d'acide sulfurique : les sels résiduels se transforment en masses amorphes, déliquescentes à l'air.

Chlorhydrate d'Adrénaline. — Ce sel, qui n'est pas stable sous forme sèche, est très soluble dans l'eau et y demeure immuable s'il y est en solution saline normale au $\frac{1}{1000}$: la solution est claire, incolore, sans odeur et stérile. Si elle est exposée à l'air et à la lumière pendant quelques jours, elle subit une modification oxydante qui la fait tourner au rose, puis au brun. Les réactions sont celles de l'Adrénaline.

III° Caractères de contrôle.

A l'état sec, on reconnaîtra la pureté de l'Adrénaline à ses cinq formes de cristaux blanchâtres; une coloration jaune indiquerait la présence de matières étrangères. En solution, l'Adrénaline et son chlorhydrate devront être limpides, clairs, incolores et sans flocons : la réaction au perchlorure de fer devra être très énergique pour constituer une garantie.

Conservation. — Autant que possible, il faut préserver de l'air toutes les préparations d'Adrénaline. On y parviendra difficilement pour les solutions directes de l'alcaloïde : le plus simple est de les préparer extemporanément. Les cristaux d'Adrénaline devront être gardés à l'abri de l'air humide.

Pour ce qui est du chlorhydrate, il se conservera fort bien en solution, pourvu qu'on le tienne en flacon de verre coloré, hermétiquement clos, et qu'on prenne précaution de le protéger contre l'extrême lumière, l'extrême chaleur qui favorisent l'oxydation. Au reste, il semble que si l'exposition à l'air amène un changement de coloration, l'efficacité du chlorhydrate ne s'en trouve guère diminuée, sa stabilité non plus (Berens) (10) de New-York). On sait, du reste, que le commerce assure cette stabilité par l'adjonction de chlorétone. Après l'usage, on peut stériliser à chaque fois les solutions de chlorhydrate : on réus-

sira ainsi toutes les conditions d'asepsie et de permanence.

Avantages sur l'extrait. — En dehors de sa constance d'action et de sa conservation facile résultant d'une pureté absolue, la commodité du maniement, l'asepsie, recommandent l'Adrénaline aux praticiens : la suppression des accidents infectieux, la simplicité du dosage précis, d'où résulte un mode d'administration plus sûr et plus efficace, consacrent la supériorité de l'Adrénaline sur les préparations antérieures.

Action physiologique. — Elle est étonnamment puissante.

I° Action locale. (*Astringeante. Ischémiante*). — Une fraction de goutte de solution aqueuse d'Adrénaline ou de ses sels à 1 pour 1000 et même 1 pour 12000 instillée dans l'œil produit d'abord une légère sensation de cuisson, mais au bout de trente à soixante secondes, la conjonctive apparaît toute blanche, absolument ischémiée (Takamine). Ce blanchissement est dû, comme on l'avait déjà noté pour l'extrait, à une stimulation locale de la tunique musculeuse des capillaires ou de leurs petits ganglions vaso-constricteurs.

Le phénomène garde toute son intensité de dix à vingt minutes; mais l'effet durable varie entre demi-heure et une heure et demie, selon les cas, après quoi les vaisseaux et les tissus reprennent leur apparence normale. Il n'y a pas d'effet sur la cornée, dont l'épithélium n'est pas séché comme par la cocaïne (N. Wilson) (79), et pour la plu-

part des auteurs il n'y en a point davantage sur la pupille. Cependant, le Dr Polaski (56), des Moines (Iowa, E.-U.) a obtenu une contraction pupillaire avec une solution au $\frac{1}{1000}$. Le sympathique n'est pas stimulé, et la fente palpébrale n'est pas modifiée non plus que la tension oculaire; celle-ci néanmoins, d'après Dudley Reynolds (58), de Louisville, pourrait être réduite.

Appliquées sur les muqueuses pharyngée, laryngée et nasale, les solutions de l'Adrénaline provoquent la même pâleur cadavérique immédiate. Dans les cavités nasales, en outre, elle produit un resserrement des tissus, surtout appréciable aux régions turgescentes (tissu caverneux des cornets) ; les sécrétions muqueuses sont diminuées.

Sur toutes les autres muqueuses, la peau et les divers tissus, on constaterait pareillement la vaso-constriction énergique.

Murray-Mac-Farlane (44) de Toronto, G. King (37) de la Nouvelle-Orléans, Trivas (76) disent que l'action de l'Adrénaline est profonde, lointaine. Au cours d'une éviscération de l'œil, Mac-Farlane a remarqué que l'effet s'étendait jusqu'à l'artère centrale de la rétine, après instillation primitive sur la conjonctive. Il explique cette inhibition de la circulation superficielle et profonde par une absorption très rapide du principe actif. Cependant, Fletcher Ingals (34), de Chicago, prétend que le processus de vaso-constriction ne s'étend pas au delà des parties directement touchées.

Trivas croit les effets de l'Adrénaline inépuisa-

bles, par applications répétées. Il semblerait résulter cependant des expériences de Guinard et Martin (31) une certaine accoutumance, une fatigue à l'action.

L'Adrénaline n'est pas anesthésique.

II° Action générale (*Vaso-constriction. — Hypertension artérielle*). — Elle s'exerce sur le système musculaire en général, sur la musculature du cœur et des vaisseaux en particulier. Le Dr Takamine (75), le professeur Reichert (57), de l'Université de Pensylvanie, le Dr Houghton (33), professeur au collège médical de Détroit, le Dr Trivas, enfin, l'ont montré par diverses expériences dont on doit citer les plus démonstratives :

En injections sous-cutanées. — Sur un chien normal, à la dose de 1 milligramme par kilo de poids animal, il survient une légère inquiétude, bientôt suivie de faiblesse des muscles volontaires et d'assoupissement : les pulsations sont augmentées en nombre et en force jusqu'à doubler; les mouvements respiratoires passent de 24 à 66 par minute; la température s'élève de 1° C. Ces phénomènes anormaux persistent près d'une heure.

Remarque curieuse : une même dose d'Adrénaline injectée à un chien normal demeurant sur lui sans action, provoque, au contraire, un effet très net si on l'injecte à un chien de même poids, mais morphinisé; elle suffit chez ce dernier à prévenir la dépression générale et la chute de la température qu'on observe toujours dans l'empoisonne-

ment aigu par la morphine (Reichert). Il semble qu'il y ait là un argument de plus en faveur du rôle antitoxique de la sécrétion surrénale.

Trivas et Pachon (76), qui ont expérimenté sur une grenouille verte de taille moyenne, ont constaté qu'après injection sous la peau de la cuisse de $\frac{1}{40000}$ de gramme de chlorhydrate d'adrénaline, il se produit immédiatement :

1° Une élévation brusque très courte de la pression artérielle;

2° Un arrêt du cœur avec chute très considérable ($1^{cm}\frac{1}{2}$ de Hg) de la pression. Cette phase dure assez peu, mais davantage que la précédente;

3° Une reprise des mouvements du cœur, dont l'amplitude est plus grande, et une seconde élévation de la tension artérielle d'environ 10 à 15^{mm} de mercure au-dessus de la normale. Cette troisième phase est la plus longue (5 à 6 minutes).

En injections intra-veineuses. — L'action est encore plus puissante et plus prompte. Sur un chien normal à la dose de 0 gr. 0005 d'Adrénaline par kilo de poids animal, Reichert a pu noter comme *effets principaux :*

1° *Une augmentation du nombre des respirations*, causée par stimulation du centre respiratoire, puisqu'elle se produit après section du vague (Reichert, Guinard et Martin) (31) ;

2° *Un accroissement en énergie de la systole cardiaque*, par stimulation des ganglions moteurs cardiaques (Gottlieb) (28); par excitation directe du muscle cardiaque analogue à celle qui survient

après section du vague (Cushny (17), Schäfer (64), Cleghorn (14), Reichert);

3° *Une décroissance marquée du nombre des battements du cœur accompagnée de pouls plein, ordinairement précédée d'une augmentation transitoire, et suivie d'une nouvelle recrudescence* par stimulation passagère du vague ou de son centre médullaire, puisqu'on peut la prévenir par section des fibres inhibitoires du vague (Schäfer, Cushny, Reichert). Cependant, Guinard et Martin n'ont jamais constaté que la section des pneumogastriques modifiât ces phénomènes;

4° *Une élévation de la pression artérielle* par action périphérique sur les filets nerveux vaso-constricteurs, puisqu'elle persiste après section de la corde du spinal et même de la moelle allongée. Schäfer, Biedl (11), Guinard, Houghton (33); Cybulski (18), Szymanowicz (65) et Cyon (18) prétendent que c'est par action centrale, puisque la section des nerfs splanchniques est suivie d'une chute de la pression sanguine. Cushny et Reichert sont éclectiques; ils croient à l'influence de trois causes différentes : action périphérique vaso-constrictive exercée non pas sur l'élément nerveux, mais sur l'élément musculaire des artérioles; augmentation de force des contractions du cœur, peut-être enfin action des centres eux-mêmes.

Les expériences de Takamine et Houghton donneront une idée frappante de la valeur comparée de l'Adrénaline avec celle des anciens extraits, et de son extraordinaire puissance d'hypertension.

Une injection intra-veineuse de 1 c. c. de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{100000}$ sur un chien de 8 kilos a augmenté la pression sanguine de 30^{mm} de mercure.

Si on injecte une solution d'Adrénaline correspondant à 8 millionièmes de gramme d'alcaloïde par kilo de poids animal, par voie veineuse toujours, on peut observer une élévation de la tension artérielle égale à 14^{mm} de mercure. Pour obtenir un effet équivalent avec l'extrait, Takamine a dû en injecter 5 milligrammes. Ces expériences ont prouvé que l'Adrénaline est environ mille fois plus puissante que l'extrait.

Sur un chien de 15 kil. 5, une injection intraveineuse de 0 gr. 00016 d'Adrénaline sous forme de chlorhydrate a élevé la pression de 9^{mm} de mercure. L'Adrénaline ainsi injectée équivalait par kilo de poids animal à peu près à la millionième partie d'un gramme. Cette millionième partie de gramme est d'ailleurs capable, dans certaines conditions, d'élever la pression sanguine de 14^{mm} de mercure, et même, sa quatorzième partie peut prétendre à élever d'un millimètre la colonne mercurielle, tout au moins à causer un effet sur la pression artérielle et sur le cœur. « Nous arrivons ainsi à cette conclusion suprenante, écrit Takamine (75), que l'Adrénaline administrée en pas plus haute quantité qu'un quatorze millionième $\left(\frac{1}{14000000}\right)$ de gramme par kilo de poids animal, peut provoquer un effet distinct. Donc approximativement, un deux cent millième $\left(\frac{1}{200000}\right)$ de gramme

injecté par voie veineuse à un homme adulte suffit à produire une action physiologique appréciable. »

Autres effets. — On peut noter une légère influence sur la température, sur la contraction musculaire (Reichert). Il y aurait, selon Schäfer, une parésie des muscles volontaires, et en opposition une excitation des muscles à fibres lisses, passagère mais appréciable sur l'utérus.

L'ordre des phénomènes influencés est celui-ci : pouls, pression artérielle, respiration, température.

Ainsi l'Adrénaline apparaît bien comme un agent vaso-constricteur et élévateur de la tension sanguine. Mais s'il est permis d'assimiler, comme l'ont fait la plupart des expérimentateurs, les effets physiologiques de l'Adrénaline à ceux de l'extrait capsulaire, il nous semble que beaucoup des auteurs précédents n'ont pas assez insisté sur les phénomènes secondaires et tardifs.

Vaso-dilatation et hypotension secondaires. — Or, Guinard et Martin (31), qui ont expérimenté sur un chien de 15 kilos en lui injectant dans la veine jugulaire 2 c. c. de l'extrait surrénal d'un homme sain, ont constaté que l'hypertension et la vaso-constriction sont une phase très passagère de l'action totale. Dans leur série d'expériences, elle n'a jamais dépassé deux à trois minutes, après quoi une vaso-dilatation progressive s'accusait beaucoup plus longue, qui ramenait peu à peu en dix minutes la tension artérielle au-dessous même de la normale; de nouvelles injections relevaient

de moins en moins la pression artérielle, et la phase d'hypotension devenait plus intense, mais aussi plus brève.

Bardier et Frenkel (4), de Toulouse, ont publié peu après les résultats de mêmes constatations sur le rein d'un animal sain, à qui ils avaient injecté une solution d'extrait. A une vaso-constriction de trois minutes, il succédait une vaso-dilatation de durée beaucoup plus longue (9 minutes) amenant une augmentation considérable du volume de l'organe : la première phase coïncidait avec le ralentissement et l'arrêt de l'écoulement d'urine, la seconde correspondait, au contraire, à une hypersécrétion.

Ces faits tendraient à montrer qu'aux yeux de certains auteurs, la phase de vaso-dilatation et d'hypotension n'est pas une simple variation secondaire de la phase immédiate de vaso-constriction et d'hypertension, mais qu'elle a autant sinon plus d'importance physiologique. Nous avons cru utile de rappeler ces remarques, parce qu'elles nous paraissent fournir l'explication de certains effets réactionnels de l'Adrénaline, entr'autres de l'hémorragie secondaire.

Action sur l'état du sang. — Partant de ce fait que les médicaments vaso-dilatateurs produisent une hyperglobulie à la périphérie, Trivas et Sabrazès (76) ont recherché si l'Adrénaline ne produisait pas l'effet inverse. Leurs expériences les ont amenés à constater que l'injection intra-veineuse d'un demi-centimètre cube de solution au $\frac{1}{1000}$ pratiquée sur des chiens « a augmenté de 7 °/₀

le taux de l'hémoglobine, et que l'enrichissement globulaire apprécié par le segmentation des globules se chiffre par 19,40. Les globules blancs polynucléés sont augmentés de 20 %, mais il y a diminution correspondante des éosinophiles et des lymphocites. Cette action, qui résulte probablement de la concentration du sang par vaso-constriction, se produit en cinq ou vingt minutes. »

Action thérapeutique. — Elle se déduit facilement de l'action physiologique.

I° Action locale. — L'Adrénaline est le plus puissant astringent et hémostatique connu. Son extraordinaire effet vaso-constricteur local en fait un antiphlogistique et un ischémiant estimable au moins pour le résultat immédiat.

Antiphlogistique. — Elle réduit les congestions locales des muqueuses en éloignant le sang.

Astringente, *antiturgescente* à un plus haut degré que la cocaïne, elle fait rétracter les tissus gonflés, œdématiés, libère pour un temps les orifices, les cavités qu'ils obstruent et diminue l'hypersécrétion.

Ischémiant préopératoire. — *Hémostatique.* — C'est sa propriété la plus remarquable et qui lui a valu de Lermoyez le surnom si justement métaphorique « d'alcaloïde de la bande d'Esmarck ». En dehors des épistaxis et des hémorragies capillaires déclarées qui lui résistent rarement, l'Adrénaline et sa chlorhydrate au $\frac{1}{1000}$, seuls entre tous les hémostatiques, ont le merveilleux pouvoir de *prévenir* l'hémorragie. Leur emploi préopératoire

permet d'accomplir les petites opérations de chirurgie locale et cavitaire (interventions sur l'œil, la gorge, le nez, la vessie, l'urètre, le col utérin, le vagin, le rectum, fistules, etc...) sans effusion de sang. On conçoit tout l'avantage qui en résulte : absence d'effroi du patient, netteté du champ opératoire pour le chirurgien, suppression d'un danger immédiat d'hémorragie dans certaines interventions.

Cette action hémostatique vigoureuse survient de une à cinq minutes après l'application; son effet durable varie de quinze minutes à deux heures.

II° Action générale. — *Hémostatique* par vaso-constriction générale. Introduite dans la circulation générale, l'Adrénaline arrête les hémorragies des organes internes (hématémèses, hématuries, hémoptysies), les hémorragies profuses de certaines dyscrasies, et celles qui résultent d'une parésie des vaso-constricteurs.

Stimulant musculaire : action appréciable dans l'inertie utérine.

Tonique du cœur et de la pression sanguine. — On l'emploierait avec avantage dans tous les cas où il est urgent de relever une pression défaillante, une activité cardiaque affaiblie ou irrégulière; de même dans toutes les affections où il existe un défaut de tonicité vaso-motrice.

Aucune autre substance, selon Floersheim (23), ne lui est supérieure parmi les toni-cardiaques en rapidité d'action et en sécurité. L'Adrénaline

ne s'accumule pas comme la digitale; sous son influence (Floersheim) : 1° les battements du cœur, faibles ou irréguliers, se renforcent, se régularisent; 2° un cœur dilaté se rétracterait; 3° une pointe difficile à trouver se localise exactement; 4° un souffle mitral rude et diffus devient doux, diminue d'intensité et quelquefois disparaît; 5° un bruit normal indistinct devient clair; 6° un pouls rapide se ralentit, un pouls lent s'accélère.

Opothérapique. — Dans la maladie d'Addison, ce défaut de tonicité vaso-motrice est patent, et elle agirait d'après le principe des compensations.

Antitoxique. — Dans certaines intoxications caractérisées par une dépression générale des systèmes musculaire et circulatoire : L'empoisonnement aigu par la morphine (Reichert). Le collapsus chloralique et chloroformique (Gottlieb (28), Mankowski (47), Stucky, de Lexington (73).

Effets de synergie (Adrénaline et cocaïne). — En dehors de sa valeur thérapeutique intrinsèque, l'Adrénaline, lorsqu'elle est associée à la cocaïne, exalte ses propriétés d'anesthésique et paraît lui conférer une innocuité relative.

Bates (5), Terson, de Toulouse, avaient déjà remarqué que l'extrait surrénal, en diminuant la congestion, permettait à l'anesthésie consécutive de donner son plein effet là où la cocaïne seule aurait été sans puissance. Kyle (39) avait vu l'anesthésie cocaïnique sur les régions vasculaires considérablement augmentée par l'emploi préalable des solutions surrénales. On a fait des constatations identiques pour l'Adrénaline. Po-

lasky, et après lui N. Wilson (79), Moure (55) ont noté que même sur une muqueuse saine l'application préalable d'Adrénaline donne à l'anesthésie cocaïnique une plus grande profondeur, un plus haut degré, une durée plus longue que lorsque la cocaïne est employée seule. Cet effet serait dû, selon Wilson, à la déplétion des vaisseaux et à la facilité plus grande ainsi offerte à l'anesthésique pour pénétrer dans les tissus.

En outre, avec l'association des deux alcaloïdes, il n'y aurait plus à craindre les accidents de cocaïnisme aïgu. De fait, malgré son titre élevé de cocaïne ($\frac{1}{10}$), la solution mixte de M. le Dr Escat n'a jamais causé le moindre symptôme d'intoxication. Moure (55), et avant lui Wilson (79), Lederman (40), de New-York, n'ont jamais vu un cas de cocaïnisme depuis qu'ils emploient concurremment l'Adrénaline, et sur cette notion, Mac-Smith (68), de Philadelphie, Frank Todd (25), de Minneapolis, ont préconisé systématiquement l'Adrénaline comme préventive de la toxémie cocaïnique. Selon King (39), c'est la vaso-constriction qui diminuerait les chances d'intoxication en retardant le passage de la cocaïne dans le sang.

L'Adrénaline n'est ni toxique, ni irritante (Takamine, King, N. Wilson) (80).

Mode d'administration et doses. — Le titre de la solution mère de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 pour 1000 peut être modifié selon les indications thérapeutiques à remplir ; et d'ail-

leurs, l'Adrénaline peut être employée sous d'autres formes que la solution aqueuse.

1° *Usage externe.* — A. En ophtalmologie :

Solutions à 1 pour 10000, (N. Wilson, D. Reynolds.) à 1 pour 5000, (Terson.)

Une à cinq gouttes en instillations.

Préalablement à l'instillation d'Adrénaline, et environ dix minutes avant d'opérer, on peut instiller de trois à six gouttes d'une solution cocaïnée à 2 ou 5 % : on réalise ainsi l'absence de douleur et d'hémorragie.

B. En oto-rhino-laryngologie. — D'après Rice de Boston (59), la solution de chlorhydrate d'Adrénaline à 1 pour 1000 serait la solution idéale. Cependant, Emile Mayer (48), de New-York, adopte deux solutions, l'une à 1 pour 5000, l'autre à 1 pour 1000, selon que le cas est médical ou chirurgical. D'autre part, Franck Todd (25) estime qu'une solution à 1 pour 10,000 suffit largement à toutes les indications. D'après Fletcher Ingals (34), les solutions à $\frac{1}{5000}$ et $\frac{1}{10000}$ seraient préférables aux solutions fortes pour l'application sur les muqueuses du larynx et pharynx. Moure et Trivas emploient toute la gamme des solutions.

A un point de vue général, nous pensons, avec Wilson, que la solution la plus usuelle en otorhinologie sera la solution à 1 pour 1000, tandis qu'on réservera à l'ophtalmologie les solutions plus faibles.

Ces *solutions* s'emploient en :

Badigeonnages sur les muqueuses intra-nasales pharyngées et laryngées;

Pulvérisations sous forte pression, sur les mêmes muqueuses (5 à 10 minutes);

Injection sous-muqueuse dans la chirurgie endo-nasale pour empêcher l'hémorragie pendant l'intervention (Berens);

Applications directes au moyen de tampons d'ouate imbibés de solution et laissés en place cinq à dix minutes pour obtenir l'effet ischémiant préopératoire et rendre l'opération exsangue.

Avant ou après l'Adrénaline, Mac-Farlane (44), Polasky, Wilson appliquent une solution cocaïnée à 2 %. D'autres, parmi lesquels notre maître M. le Dr Escat, se servent d'une solution mixte de cocaïne-adrénaline :

Chlorhydrate de cocaïne.....	0g50 à 1 gramme.
Solution de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$.....	10 grammes.

Elle a l'avantage de supprimer le picotement ressenti quelquefois après les applications d'Adrénaline seule, et de permettre l'accomplissement des opérations avec le minimum d'hémorragie et de douleur.

L'Adrénaline a encore été employée sous forme de :

Poudre associée au bicarbonate de soude, à l'amidon, à la lactose dans la proportion de 1 pour 5000. En prises, insufflations nasales et pha-

ryngées (F. Ingals, Casselbery (12), Moure) (55).

Pommade avec vaseline, lanoline, stéarate de zinc (Casselbery, Moure). Trivas cite cette formule contre les rhinites chroniques spasmodiques :

Chlorhydrate d'Adrénaline en solution au $\frac{1}{1000}$ ..... de 1 à 5 grammes.
Lanoline } ââ..... 5 grammes.
Vaseline }

A mettre gros comme un pois dans le nez trois fois par jour.

Collutoire pour pulvérisations laryngées :

Solution de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ ..... 10 grammes.
Huile de vaseline..... 20 —

C) En CHIRURGIE et OBSTÉTRIQUE. — Pour l'hémostase opératoire.

Solution saline normale de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ associée à la cocaïne en :

Injection hypodermique profonde de 3 à 4 c. c. (Frank Todd); mais, d'après Reichert, cette voie ne serait pas favorable à l'absorption.

Applications directes, dans la chirurgie urétrale vésico-vaginale et rectale.

Injections vaginales et *intra-utérines* avec des solutions très diluées (solution au $\frac{1}{12000}$ $\frac{1}{20000}$)

Pour l'effet décongestif :

Injections urétrales avec une solution au $\frac{1}{10000}$.

Instillations vésicales à la dose d'un quart à une seringue entière de Pravaz (Jeannel).

Usage interne. — D) Médecine générale. — L'Adrénaline peut s'administrer à l'intérieur en solutions :

Voie buccale. Schafer (63) a remarqué que la muqueuse buccale absorbait l'Adrénaline très rapidement. On instille dans la bouche, chaque heure, une à dix gouttes d'une solution au $\frac{1}{5000}$ jusqu'à concurrence de trente gouttes par jour (N. Wilson) (79).

Voie stomacale. La solution au $\frac{1}{1000}$ peut être considérée comme la plus convenable à l'usage interne : cinq à trente gouttes par jour dans de l'eau ou de l'alcool.

Voie hypodermique. Un à trois centimètres cubes d'une solution au $\frac{1}{1000}$. L'effet se produit après cinq minutes.

Incompatibilités.— L'Adrénaline n'est pas incompatible avec l'usage commun des solutions alcalines et antiseptiques, puisqu'elle demeure active en ces solutions au moins un certain temps. Le suc gastrique n'influence nullement les solutions d'Adrénaline ou de ses sels[1].

L'usage d'Adrénaline n'empêche point l'emploi d'un traitement simultané supplémentaire (N. Wilson) (79).

Intolérance. — Idiosyncrasies. — Curtis, de New-York (16), Moure (54), puis Jacques, de

1. Edinburgh, *Medical Press and Circular*, 8 mai 1901, p. 505.

Nancy (35), ont signalé plusieurs cas d'intolérance où l'Adrénaline a provoqué, après applications intra-nasales, des phénomènes de coryza aigu avec hydrorrée abondante, éternuements, troubles vertigineux, même lorsqu'elle est associée à la cocaïne. Mais ces phénomènes, mal élucidés d'ailleurs, sont l'exception, et leur inconstance les a fait attribuer par Trivas à des dispositions idiosyncrasiques.

Contre-Indications. — Lermoyez (41), au Congrès de la Société française d'Otologie tenu en mai 1902, puis Escat (22) ont cru prudent de formuler par avance certaines restrictions générales à l'emploi de l'Adrénaline. En raison de l'activité vaso-constrictive puissante de ce médicament, il serait prudent, pour éviter l'absorption veineuse, de ne jamais en appliquer les solutions sur des plaies chirurgicales étendues. De même, on veillera à ce que les solutions fortes ne soient pas déglutie lorsqu'on les appliquera sur les voies digestives supérieures. Enfin, une cardiopathie aortique, une tension artérielle habituellement exagérée, chez un brightique par exemple, serait une contre-indication formelle à l'usage de l'Adrénaline, par crainte d'un ictus apoplectiforme (Lermoyez).

Nous examinerons en leur temps les réserves qui sont encore à faire sur l'emploi du nouvel alcaloïde en oculistique et en oto-rhino-laryngologie. Notons ici seulement que Mac-Farlane (44) le réprouve dans toutes les maladies de l'œil avec

tendance à l'iritis et à la choroïdite, dans les ulcérations de la cornée, et qu'Escat (22) considère comme dangereux le service apparent qu'il peut rendre dans l'amygdalotomie.

Inconvénients. — En dehors des poudres, jugées trop irritantes, sternutatoires et quelquefois provocatrices d'insomnie (Fl. Ingals) (34), on a pu accuser les solutés d'Adrénaline de causer eux-mêmes une certaine irritation avec picotements sur l'instant de l'application (Mac-Farlane) (44). Selon Moure (55), l'emploi de solutions mixtes d'Adrénaline et de cocaïne éviterait ce désagrément.

Deux inconvénients plus sérieux, résultant de l'usage thérapeutique et chirurgical de l'Adrénaline, seraient assurément l'inflammation réactionnelle et l'hémorragie secondaire; nous nous réservons de montrer par ailleurs combien la gravité de l'une est discutée et le danger de l'autre insignifiant.

Toxicologie. — Takamine (75), King (39) déclarent l'Adrénaline non toxique, à l'inverse de la cocaïne; cependant Moure (54) a observé, après son usage en applications intra-nasales de solutions au $\frac{1}{1000}$, une sensation de vide, des vertiges, qui pourraient bien être des symptômes de toxémie au début.

La dose mortelle est d'ailleurs inconnue; mais il est vraisemblable qu'elle est fort au-dessus des doses thérapeutiques, et doit dépendre de la rapi-

dité d'absorption, donc, de la voie d'administration, sous-cutanée ou digestive.

Au cas d'une intoxication provoquant la lypothimie par ischémie des centres nerveux, M. le Dr Escat conseille le traitement immédiat par le nitrite d'amyle en inhalations, et, au cas d'intoxication persistante, l'usage de trois à quatre gouttes par jour d'une solution de trinitrine au 1 %. On pourrait recommander de même l'emploi du bromure d'éthyle, des vaso-dilatateurs en général, et de la morphine.

DEUXIÈME PARTIE

Des applications thérapeutiques de l'Adrénaline.

Les propriétés de l'Adrénaline n'étant que l'exaltation de celles de l'ancien extrait surrénal, ses applications seront identiques; aussi nous arrivera-t-il de confondre, dans les tableaux qui vont suivre, les emplois de l'une et de l'autre.

Malgré que l'Adrénaline soit un agent thérapeutique presque exclusivement voué à la pratique des spécialistes et que son usage en médecine ou chirurgie générale demeure pour l'instant une médication exceptionnelle, nous rappellerons néanmoins ici quelques-unes des affections où elle a été essayée. L'avenir en élargira le domaine encore restreint.

MÉDECINE GÉNÉRALE

Dans *certaines dyscrasies* (usage interne). Hémophilie. Purpura. Troubles vaso-moteurs de la ménopause. Diabète insipide (G. Oliver) (64). Dans le scorbut, contre les hémorragies profuses (N. Wilson).

Dans *la maladie d'Addison* (usage interne). Rolleston (60) et Edel (20) rapportent des cas d'amélioration, avec pigmentation diminuée.

Dans *les maladies des voies respiratoires*, où la paralysie vaso-motrice est l'élément dominant; l'asthme et certaines bronchites (Casselbery) (12).

Contre *plusieurs symptômes* (usage interne). Hématémèses (Grünbaum) (30). Hématuries (Bates et Floersheim) (23). Hémoptysies des phtisiques (J. B. Moore) (53).

Dans *quelques affections du cœur* (usage interne). Floersheim (23) l'a employée comme stimulant chez certains *mitraux,* Solis-Cohen (69) comme régulateur cardiaque dans le goitre exophtalmique.

Dans *certains états syncopaux*. Gottlieb, Mankowzki, Stucky de Lexington (73) la recommandent dans le *collapsus chloralique* et *chloroformique* (usage interne et externe : injection hypodermique.)

Dans l'*empoisonnement aigu par la morphine*, comme il semble résulter des expériences de Reichert (usage interne ou injection hypodermique).

Contre la *syncope par shock et hémorragies abondantes*, usage interne et injection hypodermique (Schafer) (63).

MÉDECINE EXTERNE ET OBSTÉTRIQUE.

Dans les *urétrites*, la *blennorragie* en injections urétrales astringentes (Osborne, de New-Hawen, cité par Bates) (6).

Bartrina, de Paris (*4 bis*), a obtenu de bons résultats de l'Adrénaline en solution au $\frac{1}{1000}$ et au $\frac{1}{10000}$ qui lui a permis de franchir des *rétrécissements de l'urètre,* grâce à la décongestion, à la rétraction et à l'anesthésie de la muqueuse, qui facilitent le passage de la bougie dilatatrice. Employée comme hémostatique et anesthétique, elle favorise, selon lui, l'exploration de la vessie et en particulier la cystoscopie.

L'un de nos maîtres de Toulouse, M. le professeur Jeannel, a constaté le même bénéfice de l'Adrénaline en des cas analogues de rétrécissements urétraux et a étendu son emploi au traitement des *cystites tuberculeuses;* il préconise les instillations vésicales de solution de chlorhydrate au $\frac{1}{1000}$, à la dose d'un quart de seringue de Pravaz au début, pour atteindre la seringue entière à la quatrième ou cinquième instillation. Le nombre des mictions et la douleur seraient sensiblement diminués, grâce à l'effet décongestif, et l'éventualité de l'hématurie serait rendue moins fréquente.

Dans la *chirurgie locale et cavitaire*, partout où il est difficile, au cours de l'intervention, d'assurer l'hémostase opératoire par les moyens ordinaires : chirurgie du col utérin, du vagin, du rectum, de l'urètre (fistules, rétrécissements) (J. A. Moore) (51).

Dans les petites opérations sur le gland, le prépuce, la prostate et la vessie (Bartrina et Pasteau) (4 *bis*). Cependant, Pasteau recommande d'employer modérément l'Adrénaline dans le cas de saignement prostatique, car le cathétérisme, au moment de la réaction congestive secondaire, deviendrait plus difficile.

P. Berens (10) a utilisé de même l'Adrénaline en injections hypodermiques dans deux cas d'opération sur la face et un cas d'ouverture de l'antre d'Highmoore.

Contre les *hémorragies du cancer de l'utérus et du rectum* (Floersheim) et les *hémorragies post-partum* (J. B. Moore). (53). Usage externe et interne.

Contre l'*inertie utérine* comme stimulant musculaire (Schafer) (63).

OPHTALMOLOGIE.

Bates depuis 1895, puis Darier, Velich, Koenigstein, Terson employaient déjà les solutions d'extrait surrénal, tant en chirurgie qu'en thérapeutique oculaire, et avaient constaté certains de ses

bons effets, comme antiphlogistique et ischémique opératoire, favorisant l'action de la cocaïne. Les avantages de l'Adrénaline sur l'extrait devaient lui assurer les mêmes indications et *a fortiori* les mêmes éloges.

Thérapeutique oculaire. — Conjonctivites catarrhales (Bates (6), Mac-Farlane (44), Darier). Quatre à cinq gouttes d'une solution au $\frac{1}{10000}$ en instillations toutes les deux heures amènent un soulagement immédiat. Dans l'intervalle des instillations, Eliot Colburn (15) applique des compresses d'eau fraîche.

Conjonctivites muco-purulentes améliorées selon D. Reynolds (58).

Conjonctivites granuleuses. — Trachome. — Frank Edsall, de Madison (24) et Reynolds tiennent l'Adrénaline pour l'un des meilleurs adjuvants du traitement du trachome; ils ont vu la guérison hâtée par l'emploi du chlorhydrate en instillations et badigeonnages.

Kératites phlycténulaires (Reynolds, Darier). — Le malade est soulagé par les instillations, et il y aurait retour plus prompt à la normale. Cependant, Mac-Farlane croit l'Adrénaline contre-indiquée ici. On verra que son opinion concorde avec celle de Terson.

Kérato-cyclites. — Reynolds dit les guérir en dix jours par instillations d'une goutte de solution au $\frac{1}{5000}$ répétées quotidiennement chaque quatre heures.

Iritis (Bates (6), N. Wilson (79), Kyle (39). — N. Wilson a guéri des iritis aigus par l'usage

combiné de l'atropine et de l'Adrénaline ; de même, dans un iritis syphilitique pour lequel il avait fait cesser le mercure, Reynolds a obtenu une guérison en quinze jours par l'emploi de l'atropine et de l'Adrénaline (une goutte de solution au $\frac{1}{10000}$ instillée 3 fois par jour).

Glaucome. — Selon Bates (8) et Smith (67), les symptômes inflammatoires disparaîtraient quelque temps, la tension oculaire serait réduite, les douleurs diminuées.

Dacryocystites. — Le Dr Mial, de New-York (49), dit qu'il a employé l'Adrénaline, concurremment avec la cocaïne, en injections, pour les affections du canal lacrymal : la douleur était très diminuée et la sonde pouvait être passée sans gêne pour le malade. Reynolds s'est servi avec avantage de l'Adrénaline pour réduire la turgescence inflammatoire du canal lacrymal, et afin d'ouvrir passage à une injection avec la seringue d'Anel sans le secours de la sonde. Dans les dacryocystites purulentes, il exprime le pus au dehors par pression des doigts, puis injecte deux à trois gouttes d'une solution d'Adrénaline ; cinq minutes après, une injection d'eau salée passe facilement dans le canal nasal, devenu perméable. En répétant quotidiennement cette manœuvre, la guérison serait plus rapide et l'on n'aurait point à se servir de la sonde.

Chirurgie oculaire. — Grâce à l'extrait surrénal et au chlorhydrate d'adrénaline, N. Wilson, Bates, Reynolds ont réussi à accomplir de façon exsangue l'opération de la *cataracte,* les *ténotomies,*

les *iridectomies*. Mac-Farlane a pu faire l'éviscération de l'œil avec une perte totale de dix gouttes de sang, après instillation dans le cul-de-sac conjonctival, dix minutes auparavant, de trois gouttes d'une solution d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$. Le *pterygion*, le *chalazion* s'opèrent de même à sec, sans hémorragie immédiate (Bates (6), Mac-Farlane).

Les spécialistes américains auraient d'ailleurs, ce nous semble, une tendance à faire de l'Adrénaline une panacée générale des affections oculaires, et à l'employer là où son usage est absolument superflu. Bates avait bien signalé un certain danger d'hémorragie secondaire, et nous avons dit un mot des réserves de Mac-Farlane au sujet des kératites; mais Reynolds nie tous ces inconvénients et son enthousiasme touche au dithyrambe.

En thérapeutique oculaire, d'autre part, certains auteurs ont pu observer que la rétrocession immédiate des phénomènes congestifs est suivie quelquefois d'une inflammation réactionnelle. Aussi, et pour avoir une opinion moyenne, nous a-t-il paru intéressant de solliciter sur la question l'avis d'un de nos oculistes les plus autorisés : M. le Dr Terson père, de Toulouse. Nous devons à son obligeance la bonne fortune des quelques pages inédites qui vont suivre; l'emploi de l'Adrénaline en ophtalmologie y trouvera, croyons-nous, sa meilleure critique.

Vous avez bien voulu, nous écrit-il, me demander quels résultats j'ai obtenus dans ma pratique spéciale de l'emploi du chlorhydrate d'adrénaline. Avant de connaître ce

produit, je faisais usage, comme un certain nombre de mes confrères en oculistique, de l'extrait de capsules surrénales préparé par M. Jacquet (de Lyon), qui réalisait une ischémie tout aussi complète du globe oculaire que l'Adrénaline. Mais cet extrait, pour rester aseptique, devait être enfermé dans des ampoules, en sorte que le contenu de chaque ampoule devait être employé tout entier en une seule fois sous peine d'être avarié ou à peu près ; en outre, le système des ampoules, excellent quand il s'agit de faire des injections hypodermiques, devient très incommode quand on veut faire de simples instillations dans l'œil, et il est évidemment inférieur à l'usage du flacon compte-gouttes.

Le chimiste américain qui a le premier isolé le principe actif de l'extrait surrénal a donc rendu un très grand service à la pratique; mais je me hâte d'ajouter, pour être exact, qu'on trouve chez M. Jacquet, à Lyon, un produit en tout identique au chlorhydrate d'adrénaline américain qui se conserve en flacon compte-gouttes, un temps plus que suffisant pour que ce médicament puisse être couramment employé en oculistique à un prix modéré.

La supériorité du chlorhydrate d'adrénaline sur l'extrait surrénal ainsi établie, c'est, à mon avis, sur un point très délicat de chirurgie oculaire que la grande utilité de ce moyen si puissamment ischémique paraît le mieux démontrée. De toutes les opérations qui se pratiquent sur l'œil, l'*iridectomie appliquée à la cure du glaucome aigu* est la plus émotionnante pour l'opérateur, parce que toute incision à la périphérie de la chambre antérieure d'un œil affecté d'une forte hypertension présente un danger grave et immédiat. La détente brusque de l'œil peut, en effet, déterminer à l'improviste, par la poussée soudaine des liquides intra-oculaires vers la plaie, la luxation du

cristallin et la perte du corps vitré tout entier, chassé par une hémorragie expulsive. Mon ancien maître, M. de Wecker, me disait un jour que, dans sa longue pratique, il n'avait jamais fait une iridectomie pour un glaucome aigu sans une certaine appréhension, tandis qu'il avait toujours opéré une cataracte sans inquiétude préalable. Depuis que nous disposons de l'anesthésie cocaïnique, qui a si complètement atténué les risques des larges incisions de l'œil, il semblerait qu'une simple iridectomie pour un glaucome ne devrait jamais amener les accidents dont je viens de parler; mais l'œil atteint de glaucome aigu est très congestionné, et la cocaïne, en pareil cas, a une action anesthésique très atténuée ou presque nulle. Le danger est donc resté à peu près le même, surtout dans les cas les plus graves. C'est alors que deux ou trois instillations d'Adrénaline ou d'extrait surrénal, faites avant et pendant les instillations d'un myotique et de la cocaïne, rendent exsangue l'œil le plus congestionné et le ramènent aux conditions normales pour une bonne anesthésie par la cocaïne; de là une grande sécurité pour l'opérateur et la suppression de l'indocilité du malade, plus dangereuse ici qu'en toute autre circonstance.

J'ai pu faire cette année même plusieurs fois l'expérience de ce que je viens d'indiquer, à ma très grande satisfaction, et je crois pouvoir affirmer par mon expérience personnelle, avec Darier et d'autres opérateurs, que l'Adrénaline aura rendu le plus signalé service à la chirurgie oculaire en facilitant, par l'ischémie du globe, l'anesthésie cocaïnique dans toutes les circonstances où nous devons intervenir sur un œil plus ou moins congestionné (*glaucome, cataracte traumatique, corps étrangers de la cornée, de la chambre antérieure et de l'iris*, etc...). Mais il faut éviter une concentration trop grande de la solution (celle à $\frac{1}{5000}$ me parait suffire) et

un nombre exagéré d'instillations dans un court espace de temps; sans cela on courrait le risque d'une *hémorragie intra-oculaire secondaire*, particulièrement à redouter ici, si l'on tient compte de la tendance de certaines formes du glaucome à un pareil accident. J'ai pu observer qu'à la suite d'une double iridectomie chez le même sujet, notablement facilitée d'ailleurs par l'Adrénaline, l'humeur aqueuse s'est trouvée aux deux yeux assez mêlée de sang à la levée du premier pansement, et cet état a été assez persistant. Sans doute, l'application immédiate, après l'opération, du pansement occlusif classique, éloigne en partie le danger d'une hémorragie secondaire, mais elle n'exclut point la nécessité de la modération et de la prudence dans l'emploi d'un produit aussi actif.

Bates a observé une hémorragie secondaire à la suite d'un simple *chalazion*, après application d'Adrénaline. Or, le curettage ou même l'ablation totale d'un chalazion ne donnant pas lieu d'ordinaire à un épanchement de sang gênant pour l'opérateur, on peut se demander s'il n'est pas superflu de rechercher une ischémie préalable et complète dans un cas de ce genre, qui n'a rien de comparable aux interventions toujours assez sanglantes de la chirurgie endo-nasale.

Il y aurait aussi, à mon avis, une sorte de contradiction à rechercher d'abord l'ischémie du champ opératoire quand il s'agit de faire des *scarifications conjonctivales*, car on pourrait ne pas obtenir pendant la constriction des vaisseaux l'émission sanguine voulue, et avoir plus tard une perte de sang exagérée et inutile.

L'Adrénaline a-t-elle en thérapeutique oculaire le mérite que nous lui reconnaissons pour certaines interventions de première importance en oculistique? Darier a affirmé « que l'emploi de l'extrait surrénal, précédant l'application de la pommade à l'oxyde jaune de mercure,

abrège très notablement le cours d'une *conjonctivite* ou d'une *kératite phlycténulaires* ». Pour les conjonctivites de ce genre, qui sont assez bénignes en général, la chose est sans importance, car l'oxyde jaune de mercure les modifie très rapidement; mais nous avons observé assez souvent des cas d'*hyperhémie conjonctivale* à forme *chronique*, heureusement atténués par l'usage d'une solution très faible d'Adrénaline jointe à un collyre astringent. Quant aux *kératites pustuleuses* qui dégénèrent si aisément en abcès cornéens, notre observation ne concorde pas avec celle de Darier, et nous croyons que l'Adrénaline doit être rejetée dans toutes les affections suppuratives de la cornée.

L'Adrénaline reste sans action sur la *conjonctivite granuleuse vraie*, le *trachome*.

On l'a vantée outre mesure peut-être dans la *conjonctivite dite printanière*, si peu connue dans sa nature, si rebelle à toute médication. On devra toujours l'essayer dans la *forme péricornéenne* de cette affection relativement plus bénigne. Mais quand il s'agira de *végétations papillomateuses* intéressant le tarse en même temps que la conjonctivite, il ne faudra point s'attarder à étudier les effets de la vaso-constriction des vaisseaux à laquelle succède nécessairement une réaction plus ou moins intense, et nous croyons qu'un traitement général arsénical des plus actifs (la Bourboule) sera bien supérieur à l'emploi de l'Adrénaline, même combiné à la résection répétée et très profonde de ces végétations sans cesse renaissantes.

L'action vaso-constrictive de l'Adrénaline m'a paru un *adjuvant fort utile des autres médications* dans l'*épisclérite et la sclérite rhumatismales*, dans lesquelles il s'agit surtout de remédier à la stagnation du sang dans le tissu feutré de l'épisclère et de la sclérotique. Elle con-

tribue à abréger les crises douloureuses interminables de ces deux affections.

On a tenté d'utiliser l'Adrénaline dans le *glaucome*, parce qu'elle accentue l'action hypotonisante des myotiques. Mais il y a lieu de faire ici quelques réserves. On peut, en effet, considérer une atténuation *momentanée* des accidents glaucomateux comme plus dangereuse qu'utile, si elle inspire au malade le désir et l'espoir d'échapper à une intervention opératoire presque inévitable, à laquelle il finira par se résigner, mais trop tard, pour en retirer un résultat utile et durable.

En résumé, l'Adrénaline est, plus encore que l'extrait de capsules surrénales d'où elle dérive, une acquisition des plus heureuses pour la chirurgie oculaire, puisqu'elle complète, dans les cas les plus difficiles, l'action anesthésique de la cocaïne.

La vaso-constriction puissante qu'elle procure vient très heureusement seconder les effets des diverses médications qu'un long usage avait déjà consacrées, et, par cela même, elle mérite d'occuper une place importante dans la thérapeutique oculaire.

Dr Terson père,

Ex-chargé de cours de clinique ophtalmologique
à la Faculté de médecine de Toulouse.

TROISIÈME PARTIE

L'Adrénaline en oto-rhino-laryngologie.

Depuis les premières observations de Bates (1895), de Swain, de New-Haven, nombre de rhinologistes et auristes s'étaient familiarisés avec l'effet vaso-constricteur de l'extrait surrénal appliqué sur les muqueuses de l'oreille, du nez et du larynx; certains, en thérapeutique comme en chirurgie spéciales, avaient obtenu des résultats : l'extrait, ischémiant les muqueuses, pouvait supprimer, atténuer d'emblée leurs inflammations. Les rhinites aiguës ou chroniques (Sauter (62), C. Sharp (66), Vacher, les coryzas (Milliner) (50), la fièvre des foins (Solis-Cohen (70), Swain) (74), les laryngites, les amygdalites (Swain, C. Sharp, Osborne, cité par Bates) (6), les cas de surdité par otite moyenne (Bates) (7) s'étaient trouvés guéris ou nettement améliorés par l'usage des solutions surrénales. Et, de même, ces auteurs avaient apprécié le bénéfice de l'hémostase opératoire suc

cédant à leur emploi dans les interventions sur l'oreille moyenne (W. Philipps, cité par Bates), le septum nasal, les cornets et la voûte pharyngienne (Vaussant) (78). Malheureusement, les mêmes solutions avaient donné aux mains d'autres expérimentateurs des résultats beaucoup moins concluants. En France, Moure (55) avait rarement constaté à leur usage la vaso-constriction énergique que d'aucuns vantaient, et, comme en surcroît de cette inconstance d'efficacité, les malades se plaignaient à l'application d'une sensation désagréable de brûlure, il avait, avec beaucoup d'autres, rayé l'extrait surrénal de sa thérapeutique. En Amérique même, d'ailleurs, les spécialistes les plus engoués lui déniaient la certitude invariable de l'action. N. Wilson (80), Mac-Farlane l'accusaient d'effets irritants nuisibles. En maintes occasions, il était bien connu qu'il avait favorisé l'infection septique après applications dans les cavités nasales, et provoqué des abcès après injections hypodermiques.

L'Adrénaline supprimant ces inconvénients et incomparablement supérieure en puissance devait effacer du même coup les divergences de résultats.

Les premières expériences de Bates, dont le nom est toujours à citer en matière de thérapie adrénale, et celles d'Emile Mayer (48), rapportées le 27 mars 1901 devant l'Académie de médecine de New-York, révélèrent le nouveau produit comme une des plus précieuses conquêtes de la médecine spéciale. Dans les conclusions de son travail, Mayer, insistant sur l'innocuité, la permanence et

l'asepsie de l'Adrénaline, lui assignait pour l'avenir une place énorme (*enormous place*) dans le traitement médical et chirurgical des maladies de la gorge et du nez. De fait, son emploi, rapidement généralisé dans les cliniques américaines, ne tarda pas à y susciter l'admiration des spécialistes qui l'avaient utilisé tant dans un but diagnostic et curatif que pour réaliser l'hémostase opératoire. N. Wilson, F. Ingals, Mac-Farlane, de Roaldès et G. King ajoutèrent leurs prédictions de succès à celle d'Emile Mayer, et l'on sait comment l'Adrénaline, vulgarisée en France à la fin de 1901 par Moure et Brindel (55), méritait, quelques mois plus tard, d'être saluée par Lermoyez (42) comme « un grand médicament de l'avenir. »

Expérimentée, louangée, vulgarisée d'abord et surtout par les rhino-laryngologistes, on comprendra pourquoi l'Adrénaline apparaît encore à certains, à tort du reste, comme un médicament exclusivement voué et utile à leur pratique. La vérité est seulement que l'oto-rhino-laryngologie semble le domaine où la plus grande utilité de son pouvoir d'hémostase et d'ischémie s'est le mieux manifestée, en chirurgie notamment. Tandis que la médecine générale disposait déjà d'hémostatiques éprouvés et que l'ophtalmologie trouvait en la cocaïne un vaso-constricteur apte à assurer la plupart du temps une hémostase suffisante; dans les interventions sur le pharynx, au contraire, et sur les cavités nasales surtout, la tendance à l'hémorragie, inévitable et parfois si inquiétante, était une difficulté des plus grosses de

la chirurgie de ces organes. En des régions aussi vascularisées et si incommodément accessibles, on conçoit mieux que partout ailleurs l'avantage d'un champ opératoire sec et exsangue : le malade y gagne en rassurance et bien-être, le praticien en rapidité et précision.

Les références de l'Adrénaline et ses mérites particuliers en oto-rhino-laryngologie ainsi rappelés, nous devons faire la part utile et la critique des nombreuses applications qu'elle y a reçues. Les rapports américains, le travail de Moure et Brindel, celui de Trivas constitueront la matière de la partie purement thérapeutique de notre exposé. Nous avons donné plus d'ampleur à la partie chirurgicale, d'abord parce qu'elle nous a paru la plus démonstrative sinon la plus importante, ensuite parce qu'elle a été le champ plus spécial des essais pratiqués à Toulouse avec le chlorhydrate d'adrénaline; à côté des indications étrangères, on y trouvera donc rapportées quelques observations exclusivement « toulousaines. » Nous devons les unes à l'obligeance de notre maître M. le Dr Escat, les autres sont le résultat de notes personnelles recueillies sur des malades, à la clinique d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôtel-Dieu.

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE MÉDICALE.

Indépendamment de toute action curative, l'emploi des solutions d'Adrénaline servira quelque-

fois, dans un but diagnostic, à faciliter l'examen ou l'exploration de tel ou tel organe.

C'est ainsi que, pour rendre plus aisés les cathétérismes tubaires difficiles, N. Wilson préconise l'introduction dans la trompe d'Eustache de quelques gouttes d'une solution d'Adrénaline qui en augmenterait le calibre. Pareillement, la rhinoscopie antérieure est extrêmement facilitée par le rétrécissement en volume du tissu des cornets qui suit une pulvérisation d'Adrénaline; ce resserrement contractile est tel qu'il permet d'apercevoir le naso-pharynx lui-même.

Au point de vue thérapeutique, l'Adrénaline remplira les indications : astringente, antiphlogistique, décongestive; c'est dire qu'on pourra employer ses solutions aussi heureusement dans les lésions inflammatoires aiguës ou chroniques que dans les lésions congestives par vaso-dilatation.

Maladies de l'oreille. — *Otite moyenne catarrhale aiguë avec myringite et obstruction tubaire.* — Une application pharyngée de solution d'Adrénaline dans le voisinage de la trompe d'Eustache la ferait avorter. Si elle est déclarée, quelques instillations dans le conduit auditif externe et des pulvérisations dans le naso-pharynx donneraient de bons résultats (Bates, L. Somers (71), W. Johnson, de Paterson (36), Kipp (38), G. King) (37). P. Berens, de New-York, injecte dans la trompe trois à cinq gouttes d'une solution au $\frac{1}{10000}$: la trompe devient perméable et l'écoulement des sécrétions ainsi favorisé soulage un certain temps le malade.

Rétrécissement tubaire congestif. — Avant chaque cathétérisme, on met quelques gouttes de solution d'Adrénaline à $\frac{1}{10000}$ dans la sonde, et on pousse cette solution dans le canal tubaire. Quelques instants après l'air passe beaucoup mieux et la surdité du malade est améliorée (Moure et Brindel) (55).

Bourdonnements d'oreille. — L'injection d'une à trois gouttes de solution à $\frac{1}{10000}$ à travers la trompe jusque dans la caisse amènerait un bénéfice parfois durable, mais le plus souvent temporaire (Bates (5), Reynolds)..

Maladies de la bouche et du pharynx. — *Amygdalites.* — Toutes les formes d'amygdalites, selon Bates et Swain, les folliculeuses autant que les diphtériques, seraient justiciables du traitement par l'Adrénaline (pulvérisations et badigeonnages).

Osborne, de New-Hawen (cité par Bates) (6), fait avorter les amygdalites folliculeuses par un nettoyage des amygdales à l'eau salée, suivi d'un lavage à l'eau oxygénée et d'une pulvérisation d'extrait ou d'Adrénaline ; il répète ce traitement toute les douze heures.

Pharyngites. — Le soulagement serait immédiat et permanent si l'on combine, en pulvérisations sur le pharynx et sa voûte, la cocaïne et l'Adrénaline au $\frac{1}{5000}$ quatre fois par jour (N. Wilson, Ingals, King).

Enfin, l'attouchement avec la solution d'Adrénaline au $\frac{1}{2000}$ précédant l'emploi de la cocaïne a permis à un malade de Trivas (76), porteur de *lésions*

lupiques du voile du palais et de l'épiglotte, de supporter sans douleur ni résistance l'application du galvano; on n'aurait pu, dit-il, obtenir ce résultat par la cocaïne seule.

Maladies du larynx. — *Laryngites aiguës et subaiguës.* — Dans plusieurs cas observés par Ingals, Wilson, Bates, Trivas et Brindel (76), des attouchements et des pulvérisations d'Adrénaline au $\frac{1}{10000}$ ont suffi à réduire en quelques minutes la congestion d'environ 50 °/₀. La voix était restaurée et les souffrances presque disparues. Goldstein, de Saint-Louis (27), déclare que les « spray » d'Adrénaline au $\frac{1}{10000}$ et $\frac{1}{12000}$ seraient d'un grand secours aux chanteurs fatigués; ils pourraient continuer à se servir de leur voix avec une aisance relative et une force à peu près normale.

Laryngites aiguës avec œdème de la glotte. — Fl. Ingals (31) et Rogers (61), de Paterson, rapportent deux cas de guérison chez des malades où la difficulté de respirer semblait nécessiter une trachéotomie urgente. Une pulvérisation d'Adrénaline au $\frac{1}{10000}$, pratiquée chaque quatre heures dans le larynx, amena un soulagement rapide et la guérison au bout de trois jours sans que le malade ait eu d'autre désagrément qu'une vive sensation de resserrement passager du larynx au moment des applications.

Laryngites et laryngo-trachéites chroniques.— Des pulvérisations d'Adrénaline au $\frac{1}{10000}$, répétées quatre fois par jour, ont diminué la congestion de moitié chez deux malades d'Ingals et causé une amélioration très nette des symptômes; mais il y

eut, dans un cas, des phénomènes passagers de congestion réactionnelle.

Maladies du nez. — *Rhinites aiguës et sinusites.* (Mayer, King, Trivas.) On obtient un soulagement immédiat par application ou pulvérisation de solution au $\frac{1}{1000}$ ou $\frac{1}{5000}$, et par l'usage de poudres au $\frac{1}{5000}$.

Rhinites vaso-motrices (Mayer, Ingals, Moure, Trivas). Des badigeonnages ou des pulvérisations sur la muqueuse des cornets inférieurs et moyens, avec une solution au $\frac{1}{5000}$, provoquent une pâleur immédiate et une rétraction des tissus. L'hydrorhée des coryzas spasmodiques est très diminuée; la congestion rétrocède presque aussi vite que le gonflement; les fosses nasales sont libérées, l'éternuement devient plus rare; il n'y a plus de gêne respiratoire.

Malheureusement, les fosses nasales ne demeurent pas libres au delà de six à huit heures. Moure (55) et Trivas n'ont obtenu des guérisons relatives en trois ou six semaines qu'en répétant les applications tous les jours ou tous les deux jours; encore l'action bienfaisante paraissait-elle se maintenir de moins en moins à mesure qu'on renouvelait les badigeonnages. D'autre part, Mahu, de Paris (46), prétend que l'avantage appréciable de l'Adrénaline en ces cas consiste seulement dans le soulagement immédiat par rétraction de la muqueuse; car si accentuée, dit-il, que soit cette rétraction soulageante, il n'en est pas moins vrai qu'il survient souvent à sa suite un écoulement nasal plus considérable et une obstruction persis-

tante plus marquée que l'hydrorrée et l'embarras primitifs. De même, Casselbery (12) avait déjà noté aussi que l'Adrénaline, « efficace dans certains cas, en aggrave d'autres » par réaction inflammatoire secondaire.

Rhinites chroniques hypertrophiques. — F. Sauter, de la Nouvelle-Orléans (62), a obtenu une amélioration par l'application répétée trois à quatre fois par semaine de solutions au $\frac{1}{1000}$: la respiration nasale devenait libre ; de même dans un cas de Trivas : le gonflement des cornets s'atténuait temporairement ; mais l'observation qu'il a été impossible de poursuivre n'a pu donner de résultats concluants.

— *Coryza aigu et chronique* (Ingals, Mayer, Wilson, Moure, Trivas, King). — *Fièvre des foins* (Solis-Cohen (70), N. Wilson, Mac-Farlane). — *Manifestations nasales de la Grippe* (Wilson).

Dans le coryza aigu, l'application sur la muqueuse nasale d'une solution au $\frac{1}{1000}$ et au $\frac{1}{5000}$ désobstrue les fosses de façon presque immédiate après un accès d'éternuement (Moure) (55). N. Wilson a obtenu « un dégonflement instantané des cornets et un arrêt de l'hypersécrétion », un soulagement considérable dans la fièvre des foins et dans la grippe.

L'inconvénient serait encore que cet effet persiste seulement quelques heures, après quoi une congestion secondaire, quelquefois plus violente que l'inflammation primitive, regonfle les muqueuses, occlut à nouveau les cavités nasales et embarrasse une nouvelle fois la respiration (Ler-

moyez (41) et Jacques (35). N. Wilson n'a pas caché, il est vrai, la nature temporaire du soulagement obtenu dans le hay-fever, et les observations de Moure, Trivas,attestent parfois une réapparition des phénomènes aigus huit à vingt-quatre heures après la première application d'Adrénaline. Néanmoins, la liberté de la respiration nasale, obtenue pendant un jour, n'est déjà point un bénéfice négligeable, et il ne faut point oublier qu'en un cas de coryza chronique, le seul que Trivas ait pu suivre pendant deux mois, des badigeonnages réguliers des fosses nasales pratiqués tous les deux jours avec une solution faible (au $\frac{1}{5000}$ seulement), joints à l'usage d'une pommade à l'Adrénaline appliquée dans le nez, matin et soir, ont permis d'enregistrer une guérison presque complète.

Epistaxis. — L'extrait suprarénal était déjà, d'après Bates (9), le plus puissant des hémostatiques contre l'épistaxis. On pourrait le dire *a fortiori* de l'Adrénaline. En tempons d'ouate imbibés de solution au $\frac{1}{1000}$, elle arrête les hémorragies nasales persistantes de certains hémophiliques, brightiques et cardiaques (J.-B. Moore (53) et Mackenzie (45), les épistaxis accidentelles, les épistaxis à répétition par varice nasale (Moure et Brindel) (55).

Enfin, grâce à la combinaison de l'Adrénaline avec la cocaïne, Lermoyez (42) a pu effectuer sans douleur ni hémorragie le grattage à blanc d'un *lupus de la pituitaire.*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE CHIRURGICALE.

Les résultats de l'Adrénaline comme antiphlogistique, quelquefois inconstants dans les cas où son bienfait immédiat avait été le mieux ressenti, l'éventualité des congestions réactionnelles entre autres, avaient divisé de bonne heure beaucoup de laryngologistes sur les vertus de son emploi thérapeutique.

Au contraire, son usage chirurgical, pour obtenir l'hémostase opératoire, avait pleinement satisfait la grande majorité des auteurs; et ceci explique encore une fois pourquoi, sur les conseils de notre maître, nous avons donné plus d'attention et de place aux applications opératoires de l'Adrénaline qui assurent à elles seules au nouvel alcaloïde sa place définitive dans l'arsenal pharmacologique. Incontestablement, en effet, elle est bien de toutes la plus merveilleuse, la plus immédiatement utile, la moins discutable, l'action de l'Adrénaline qui rend exsangues les interventions sur le nez, l'oreille, réputées si sanglantes.

Les observations qui vont suivre ne prétendent à rien autre que de confirmer la valeur de cette action et montrer combien elle est intégrale, puisqu'une précaution simple a généralement raison du seul inconvénient qu'on lui impute.

Nous rappelons que pour assurer l'hémostase pendant les opérations sur les muqueuses laryngées, nasales ou auriculaires, les auteurs ont em-

ployé des solutions à différents titres : $\frac{1}{3000}$, $\frac{1}{5000}$ dans les interventions sur l'oreille et le pharynx, $\frac{1}{10000}$ ou $\frac{1}{5000}$ pour le larynx; la solution mère au $\frac{1}{1000}$ a été généralement réservée par la chirurgie endo-nasale.

Enfin, nous avons signalé l'emploi concomitant ou combiné de la cocaïne avec l'Adrénaline. Certains spécialistes (Mac-Farlane, N. Wilson) appliquent la cocaïne avant; d'autres (Moure et Brindel), plus judicieusement à notre avis, l'appliquent après l'Adrénaline en se servant de solutions mixtes :

Solution d'Adrénaline au $\frac{1}{3000}$ ..... 10 gr.
Solution de chlorhydrate de cocaïne au $\frac{1}{10}$. 5 gr. (Moure.)

Notre maître, M. le Dr Escat, a adopté un seul type de solution, dont il use uniformément pour tous les cas chirurgicaux quels qu'ils soient et sans tenir compte des régions; il formule :

Chlorhydrate de cocaïne..... 1 gr.
Solution de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$. 10 gr.

Cette solution a été utilisée dans tous les cas rapportés en nos observations.

Chirurgie de l'oreille. — *Mastoïdite.* — Le Dr Chambers, de Jersey-City (13), a employé l'Adrénaline pour prévenir l'hémorragie abondante qui survient lors du décollement de la peau pour mettre à nu la mastoïde.

Ablation de polypes et de fongosités de la caisse et du conduit. — Curettage de l'oreille. — N. Wilson, King, Stucky, Moure et Brindel, Tri-

vas, ont constaté que sous l'action de l'Adrénaline le curettage est presque exsangue; en tous cas, l'hémorragie n'est pas comparable en abondance à celle qui se produit sans application ischémiante préalable.

Les observations suivantes corroboreront ces remarques.

OBSERVATION I (communiquée par M. Escat).

Curettage de l'oreille.

M. P..., de Gaillac, trente ans, est atteint d'otorrée ancienne droite, avec polypes de la caisse et du conduit.

17 juin 1902. — Introduction d'un tampon imbibé de solution d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ associée à la cocaïne au $\frac{1}{10}$. Un quart d'heure après, curettage de la caisse, ablation des polypes sans hémorragie. Il ne fut pas fait de tamponnement, mais les surfaces furent cautérisées au nitrate d'argent. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION II (communiquée par M. Escat).

Curettage de l'oreille.

M. R..., de Carcassonne, cinquante ans atteint d'otorrée gauche, avec fongosités, polypes de la caisse et du conduit.

26 juillet 1902. — Anesthésie générale au bromure d'éthyle, précédée de l'application dans le conduit d'un tampon imbibé de la solution cocaïne-adrénaline. Curettage consciencieux et prolongé sans hémorragie : l'absence d'effusion sanguine permet un examen consécutif, parfait, de la caisse; cautérisation au nitrate. Un tamponnement de la gorge est pratiqué. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION III (personnelle).

Curettage de l'oreille.

Madeleine D..., quatre ans, rue du Pont-Saint-Pierre, à Toulouse, amenée à la consultation de M. le Dr Escat, à l'Hôtel-Dieu, est atteinte d'othorrée chronique et très fétide de l'oreille gauche, avec fongosités de la caisse.

14 novembre 1902. — Lavage soigneux de l'oreille, suivi d'une application dans le conduit d'un tampon imbibé de la solution cocaïne-adrénaline. Vingt minutes après, anesthésie générale au bromure d'éthyle et curettage : la perte de sang est insignifiante. Tamponnement à la gaze iodoformée. Pas d'hémorragie secondaire.

Chirurgie du larynx. — *Tuberculose laryngée.* — *Curettage.* — On sait combien le raclage de la muqueuse ulcéro-œdémateuse des tuberculeux laryngés provoque chez eux des douleurs intenses que la cocaïne seule est impuissante à supprimer. L'application sur le larynx d'une solution au $\frac{1}{5000}$, selon Moure et Brindel, permet la cocaïnisation consécutive de produire l'effet anesthésique complet et l'absence totale de réflexe douloureux; le curettage, l'ablation des fongosités se fait sans souffrance ni hémorragie. (Trivas.)

Papillomes. — Polypes du larynx (Moure et Brindel, Trivas). — Des badigeonnages successifs d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$, puis de cocaïne au $\frac{1}{10}$, permettent l'ablation des papillomes et polypes de façon exsangue et sans douleur. Il est à remarquer que l'anesthésie totale dans les observations citées par Trivas est rarement obtenue après la première

application d'Adrénaline suivie de cocaïne; il a fallu plusieurs badigeonnages alternatifs.

Chirurgie de la bouche et du pharynx. — Moure et Brindel ont fait prévoir avec King qu'on pourra tirer grandement parti de l'action vaso-constrictive de l'Adrénaline dans maintes interventions partielles sur la langue, la face interne des joues, le voile du palais; nous pourrions ajouter : surtout dans la *staphylloraphie;* mais nous ne sachons pas qu'elle y ait été encore essayée. L'art dentaire commence seulement à l'apprécier.

Adénome du palais. — King en a opéré un cas, de façon exsangue, après application d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$.

Abcès de l'amygdale et péri-amygdalien. — Moure, Brindel, Trivas ont rapporté plusieurs cas où l'usage d'une solution d'Adrénaline au $\frac{1}{3000}$ a permis à la cocaïne appliquée à la suite de produire tout son effet anesthésique, de sorte que l'ouverture de l'abcès au galvano a pu se faire sans douleur ou presque pour le patient et aussi sans hémorragie. — Signalons, à cette occasion, que dans les cautérisations d'une amygdale badigeonnée de solution au $\frac{1}{1000}$ on voit la glande fondre très facilement et s'amollir « comme un fromage » (Mac-Farlane) sous le thermocautère; l'hémorragie supprimée par l'Adrénaline, en effet, ne contrarie plus l'incandescence de l'instrument.

Amygdalotomie. — Mac-Farlane badigeonne préalablement l'amygdale avec une solution au $\frac{1}{1000}$. King pousse dans la glande une injection de

quelques gouttes : l'extirpation s'opère sans perte de sang (Moure) (35).

Polypes naso-pharyngiens. — Les douleurs du traitement à l'électrolyse, que la cocaïne employée seule ne réussit pas à calmer, disparaissent totalement si l'on fait précéder l'application de cocaïne d'un badigeonnage avec une solution d'Adrénaline au $\frac{1}{5000}$: l'absence de douleur permet d'augmenter la durée des séances et l'intensité du courant ; en outre, les saignements de la tumeur, d'ordinaire très abondants, sont supprimés (Moure, Trivas).

Végétations adénoïdes. — *Curettage du naso-pharynx* (Casselbery, Mac-Farlane, Moure et Brindel). — Une application ou plutôt une pulvérisation sur la voûte du pharynx avec une solution au $\frac{1}{5000}$ permet d'opérer le curettage sans effusion de sang. Il est bon de pratiquer un tamponnement post-opératoire préventif.

M. Escat s'est abstenu d'appliquer l'Adrénaline à la chirurgie courante du larynx et du pharynx, parce qu'il y a jugé son emploi généralement superflu et peut-être, en certains cas, dangereux. Nous pensons avec lui, en effet, que sur les muqueuses laryngée et pharyngée, où l'hémorragie immédiate grave et gênante est l'exception, il y a un intérêt très relatif à se servir d'un hémostatique, peu utile en l'espèce et sans autre avantage (King le paraît avouer) que d'épargner au malade la vue du sang. Il est vrai qu'en quelques cas l'emploi préalable de l'alcaloïde surrénal peut prévenir l'introduction du sang dans le larynx et la

trachée, d'où résulteraient une toux gênante et la nécessité de recourir à la position de Rose; nous accordons volontiers qu'à ce point de vue l'usage de l'Adrénaline pourra être d'un certain bénéfice dans l'ablation de végétations adénoïdes, de fibromes naso-pharyngiens par exemple, et en général dans toutes les interventions sur le *naso-pharynx*, région où le tamponnement post-opératoire préventif d'une hémorragie secondaire est applicable.

En revanche, dans les opérations sur l'*oro-pharynx*, le *laryngo-pharynx* et *le larynx*, en particulier dans l'*amygdalotomie*, quand bien même l'hémorragie opératoire serait abondante, il nous semble préférable de l'avoir immédiate, franche, facile à surveiller, plutôt que de s'exposer par l'Adrénaline à abandonner l'opéré sous l'imminence d'une hémorragie secondaire tardive et dangereuse : dangereuse, parce que le spécialiste risque de ne point se trouver à côté de son malade à l'instant où elle se produira, et surtout à cause qu'en ces régions le tamponnement préventif et curatif est impraticable.

CHIRURGIE ENDO-NASALE.

La présence en la cloison de l'artère dite de l'épistaxis, la richesse vasculaire du tissu érectile des cornets fait des fosses nasales et de leurs annexes le territoire par excellence de ces hémorragies abondantes qui gênent le spécialiste. « Se produisant à la moindre intervention, elles lui

masquent le champ opératoire, au grand dommage de la précision de son bistouri, et l'obligent parfois à suspendre l'opération, le tamponnement extemporané ne suffisant pas toujours pour obtenir l'hémostase » (Escat) (22).

Aussi est-ce surtout dans la chirurgie de ces régions que l'oto-rhino-laryngologie a fait obtenir à l'Adrénaline ses plus éclatants succès d'ischémiant et d'hémostatique opératoire. Berens l'emploie en injections sous-muqueuses de cinq gouttes de chlorhydrate au $\frac{1}{1000}$, mais cette pratique ne s'est pas répandue. On a employé aussi les pulvérisations au $\frac{1}{1000}$ diluées dans l'eau bouillie et données sous forte pression. Mais le procédé le plus courant consiste à imbiber de la solution au $\frac{1}{1000}$ ou plutôt de la solution mixte (cocaïne-adrénaline) de petites lames d'ouate qu'on laissera en place dix à quinze minutes sur les muqueuses où l'on veut intervenir : les tissus pâlissent, sont ischémiés et le demeurent un temps suffisant pour permettre l'accomplissement des opérations sans hémorragie et avec une aisance particulière des manœuvres.

Corps étrangers des fosses nasales.

OBSERVATION IV (Communiquée par M. Escat)[1].

Extraction d'une balle de revolver encapsulée dans les fosses nasales (région fronto-nasale).

M. B..., capitaine d'infanterie. Il y a cinq ans, au Tonkin, dans un accès de délire, qu'il met sur le compte des

1. Publiée en résumé dans les *Archives médicales de Tou-*

fièvres et qui est probablement alcoolique, cet officier avait tenté de se suicider en se tirant dans la bouche un coup du revolver d'ordonnance (modèle 1892).

La balle traversa la voûte palatine et il en résulta une plaie palatine qui guérit. Aucun signe ne manifestant plus la présence du projectile, personne ne sut où il était et le capitaine en demeura porteur sans incommodité appréciable.

Cependant, au début de l'hiver de 1901, au mois d'octobre, il apparut, à l'occasion d'une atteinte d'influenza, une forte suppuration nasale gauche, accompagnée de douleurs fronto-nasales violentes et d'une céphalalgie rebelle, tous symptômes qui persistèrent après guérison de l'infection grippale originelle. Sur le conseil de son médecin, le malade vint, au 1er octobre, consulter M. le Dr Escat.

Une observation minutieuse fournit les résultats suivants :

Examen buccal. — Sur la voûte palatine et un peu à gauche de la ligne médiane existait une cicatrice insignifiante et très difficile à déceler.

Examen nasal. — *Fosse nasale gauche.* — Elle était assez rétrécie avec une muqueuse hypertrophiée; vis-à-vis de l'infundibulum, la cloison présentait en haut une voussure très nette. Sur le point opposé et symétrique de la paroi externe on pouvait apercevoir des adhérences. Il était facile de constater encore l'écoulement d'un pus sanieux, bien lié et jaunâtre, décelant le voisinage d'un foyer actif de suppuration. Un stylet boutonné, légèrement coudé à son extrémité, introduit derrière les adhérences et retourné vers la cloison, y touchait un corps dur, sec, immobile.

louse (août 1902), et dans les *Archives internationales de Laryngologie* (octobre 1902).

Fosse nasale droite. — Dans la région supérieure, sous la lame criblée de l'ethmoïde, on constatait une voussure identique de la cloison ; mais sur celle-ci et en arrière, on pouvait apercevoir deux polypes de la grosseur d'un pois-chiche. Il n'y avait pas d'ulcération ni suppuration de ce côté.

Examen du naso-pharynx ; éclairage des sinus : négatifs.

L'écoulement purulent, l'épaississement du septum, la sensibilité à la pression des os propres du nez, enfin le contact du stylet avec un corps dur, immobile, qui pouvait être un séquestre, aurait fait porter le diagnostic de syphilis tertiaire sans l'avertissement des commémoratifs.

La radiographie faite par M. le professeur Marie montra la situation précise du corps étranger : il s'agissait bien de la balle de revolver. Après avoir traversé la voûte palatine, elle avait brisé la lame perpendiculaire de l'ethmoïde et s'était enkystée dans la région fronto-nasale, à la partie supérieure de la cloison, se faisant une enveloppe des éclats de cette dernière.

L'opération fut décidée et tentée par les voies naturelles.

Jeudi 3 octobre 1901. — Opération. — 1° Tamponnement à la cocaïne de la fosse nasale gauche : une nouvelle exploration à l'aiguille confirme la présence du projectile.

2° Morcellement de l'adhérence à la pince qui découvre le projectile, très fixe sur 1^{cm} de haut et 4^{mm} de large. Mais une forte hémorragie qui survient oblige à tamponner la fosse gauche et à suspendre l'opération qui est remise au 8 octobre.

Dans l'intervalle et pour éviter l'hémorragie gênante de la première intervention, M. Escat pense à utiliser le chlorhydrate d'Adrénaline que lui avait confié au mois d'août M. le D^{r} de Roaldès, de la Nouvelle-Orléans.

8 octobre 1901. — Reprise de l'opération. — 1° Anesthésie des deux fosses nasales à la cocaïne au $\frac{1}{10}$.

2° Tamponnement de la fosse nasale droite avec une lame d'ouate imbibée de solution de chlorhydrate d'adrénaline au $\frac{1}{1000}$. Le tampon est retiré après dix minutes : la muqueuse était ischémiée et blanchâtre comme elle l'est sur le cadavre.

3° Résection partielle de la cloison au bistouri. Elle se fait sans aucune hémorragie : elle a permis de découvrir le projectile de ce côté.

4° Tamponnement de la fosse nasale gauche avec une lame d'ouate imbibée de solution d'adrénaline au $\frac{1}{1000}$: le tampon est retiré après dix minutes.

5° Résection au bistouri, larges débridements de la muqueuse du septum, morcellement à la pince de Mahu des parties osseuses formant capsule autour du corps étranger : ces divers temps opératoires s'exécutent pareillement sans hémorragie.

Le projectile étant mis à nu, il a suffi de le mobiliser avec un crochet : la balle est facilement extraite et amenée par la narine gauche. Elle était peu déformée.

Au total, durant cette opération, le patient n'a pas perdu 15 grammes de sang : il part avec un tampon insignifiant dans la fosse nasale gauche; mais par pressentiment de l'hémorragie secondaire, M. Escat lui a fait les recommandations préventives nécessaires.

10 octobre 1901. — Le malade, revu, déclare en effet que deux heures environ après l'opération il a eu une légère hémorragie. Un tampon à l'eau oxygénée a suffi pour l'arrêter : ce tampon a été levé le lendemain et le malade a guéri en quelques jours, sans nouvelle hémorragie secondaire.

Eperons de la cloison. — Mac-Farlane, Cassel-

bery, Berens, Moure, Trivas, ont rapporté de nombreux cas d'éperons du septum, osseux et cartilagineux, réséqués en anesthésie et hémostase parfaites, grâce à l'application successive d'Adrénaline et de cocaïne. Dans une des quatre observations de la thèse de Trivas, il est survenu quatre heures après l'opération une hémorragie secondaire, spontanément arrêtée au bout de dix minutes.

L'emploi combiné de la cocaïne et de l'Adrénaline en solution mixte nous a donné des résultats à peu près identiques. Une lame d'ouate imbibée de la solution est appliquée sur la face du septum qui présente l'éperon à réséquer, et y est laissée de dix à quinze minutes : la muqueuse blanchit, et l'hémostase opératoire est toujours obtenue.

OBSERVATION V (personnelle).

Eperon cartilagineux de la face gauche du septum. — Résection.

D. R..., vingt ans, fondeur, vient à la consultation de M. le Dr Escat, à l'Hôtel-Dieu.

10 janvier 1902. — Application d'un tampon de cocaïne-adrénaline durant un quart d'heure. Extirpation au bistouri sans perte de sang. Tamponnement préventif à la gaze salolée.

Le malade n'est pas revu.

OBSERVATION VI (personnelle).

Éperon cartilagineux de la face gauche de la cloison. — Résection.

A.-E. M..., douze ans, de Villefranche-de-Rouergue, amené à la consultation gratuite de l'Hôtel-Dieu.

23 mai 1902. — Application d'un tampon de cocaïne-

adrénaline pendant un quart d'heure. Résection au bistouri sans hémorragie, suivie d'un tamponnement préventif. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION VII (communiquée par M. Escat).

Éperon cartilagineux de la face droite de la cloison. — Résection.

L..., garçon de trois ans.

24 mai 1902. — Application de cocaïne-adrénaline durant dix minutes. Résection de l'éperon au bistouri, suivie d'un tamponnement préventif. Pas d'hémorragie immédiate ni secondaire.

OBSERVATION VIII (communiquée par M. Escat).

Éperon osseux de la face droite de la cloison. — Résection.

M^lle^ D..., institutrice, trente-deux ans.

3 juin 1902. — Application d'un tampon de cocaïne-adrénaline pendant un quart d'heure. Résection au tour électrique sans douleur et sans hémorragie. Tamponnement préventif à la gaze salolée. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION IX (personnelle).

Éperon cartilagineux du côté droit de la cloison. — Résection.

T. L..., vingt-huit ans, infirmier à l'Hôtel-Dieu, vient à la consultation de M. le D^r^ Escat.

20 juin 1902. — Application pendant dix minutes d'un tampon imbibé de la solution mixte cocaïne-adrénaline. Résection de l'éperon au bistouri, sans effusion de sang. Tamponnement préventif. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION X (communiquée par M. Escat).

Eperon cartilagineux énorme de la face gauche du septum. Résection.

De M..., jeune homme de dix-huit ans, opéré avec l'assistance de M. le Dr Secheyron.

23 juillet 1902. — Application d'un tampon de cocaïne-adrénaline pendant vingt minutes. Résection au bistouri, sans la moindre effusion de sang. Tamponnement préventif. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION XI (personnelle).

Eperon gauche de la sous-cloison, — Résection.

Philomène F..., douze ans, amenée à la consultation de M. le Dr Escat, à l'Hôtel-Dieu.

5 septembre 1902. — Application de cocaïne-adrénaline sur la face gauche de la sous-cloison durant un quart d'heure. Résection au bistouri sans la moindre hémorragie. Tamponnement préventif. Pas d'hémorragie secondaire.

OBSERVATION XII (communiquée par M. Escat).

Eperon cartilagineux de la face gauche de la cloison. — Résection.

G. L..., garçon de douze ans.

20 septembre 1902. — Application de cocaïne-adrénaline. Résection au bistouri sans une goutte de sang. Tamponnement préventif. Pas d'hémorragie secondaire.

Déviations de la cloison. — Redressement. — Mayer (48), le premier, avait pratiqué l'opération d'Asch sans hémorragie immédiate ni secondaire, grâce à l'Adrénaline et au tamponnement préventif. De même, Wilson, T. R. Chambers de Jersey

City (13), Moure et Brindel, ont pu redresser les cloisons déviées par les divers procédés en usage, avec une hémorragie négligeable, sous l'égide de l'Adrénaline associée à la cocaïne.

Dans les quatre cas que nous allons rapporter, dont trois opérés par hydrotomie, M. Escat s'est toujours servi de la même solution mixte (Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ 10 grammes, cocaïne, 1 gramme). Il en imbibe deux lames d'ouate avec lesquelles il pratique une double application pendant un quart d'heure sur chacune des faces de la cloison à redresser.

OBSERVATION XIII (personnelle).

Déviation de la cloison à gauche. — Hydrotomie.

Euphrasie F..., seize ans, de Bajon, canton du Fossat (Ariège), opérée à l'Hôtel-Dieu, à la clinique de M. le Dr Escat.

17 avril 1902 (10 h. du matin). — Application d'un tampon de cocaïne-adrénaline sur les deux faces de la cloison pendant vingt minutes. L'hydrotomie réussit sans perforation. Résection sans la moindre hémorragie. Tamponnement préventif. La malade a été tamponnée toutes les quarante-huit heures. De petites hémorragies surviennent à la levée de chaque tampon, mais elles n'ont rien à voir avec les hémorragies secondaires de l'Adrénaline.

23 avril 1902. — L'ablation des tampons n'est plus suivie d'hémorragie. Guérison.

OBSERVATION XIV (communiquée par M. Escat).

Déviation de la cloison en avant et en arrière.

Joseph C..., dix-huit ans, de Castres, a subi la trachéotomie pour le croup à cinq ans.

22 avril 1902 (opération à onze heures). — Application d'un tampon de cocaïne-Adrénaline sur chaque face de la cloison. L'hydrotomie réussit en avant et la résection s'opère sans hémorragie. En arrière, trépanation au tour électrique : il se produit une petite perforation et à son niveau survient une légère hémorragie arrêtée par un tamponnement.

A deux heures de l'après-midi, hémorragie secondaire abondante; un nouveau tamponnement plus profond à l'eau oxygénée en vient à bout.

28 avril 1902. — Suppression des tampons. Pas de perforation antérieure; la postérieure osseuse est invisible. Guérison.

OBSERVATION XV (communiquée par M. Escat).

Déviation de la cloison à gauche. — Hydrotomie.

C..., garçon de dix ans, de Villefranche-de-Lauragais.

22 avril 1901. — Application de cocaïne-adrénaline sur chaque face de la cloison pendant un quart d'heure. L'hydrotomie donne un excellent résultat. Résection sans effusion de sang appréciable, suivie d'un tamponnement préventif.

28 avril 1901. — Suppression des tampons au troisième pansement. Il n'y a pas eu d'hémorragie secondaire. Guérison.

OBSERVATION XVI (personnelle).

Déviation de la cloison à gauche.

Théodore R..., quinze ans, rue Joyeuse, à Toulouse, vient consulter à l'Hôtel-Dieu, à la clinique de M. le Dr Escat. Outre sa déviation gauche du septum nasal, il présente des phénomènes d'otite sèche, des végétations adénoïdes, avec hypertrophie des amygdales.

27 juin 1902 (opération de sa déviation). — Application de cocaïne-adrénaline sur chaque face de la cloison pendant vingt minutes. Résection au bistouri et à l'anse avec une perte de sang insignifiante. Tamponnement préventif.

2 juillet 1902. — Suppression des tampons. Il n'y a pas eu d'hémorragie secondaire.

Morcellement de la muqueuse nasale.

Bates (5) avec l'extrait surrénal, Mayer avec l'Adrénaline, avaient déjà pratiqué le morcellement de la muqueuse des cornets (turbinotomies), sans que l'hémorragie immédiate ait jamais été plus sérieuse qu'un léger suintement, et sans observer une seule fois l'hémorragie secondaire. Mayer, il est vrai, avait l'habitude, après chacune de ses interventions intra-nasales, de tamponner préventivement avec une gaze imbibée de solution d'Adrénaline. De même, dans trois cas de « turbinotomie » cités par Trivas (16), opérés par Moure, sur des sujets atteints de rhinite hypertrophique ou de dégénérescence polypoïde des cornets inférieurs, l'intervention s'est faite sur un champ absolument exsangue et avec une anes-

thésie cocaïnique plus parfaite; il n'y a eu hémorragie secondaire qu'en un seul des cas, quelques heures après l'opération, mais elle a été courte et s'est bornée à un petit suintement. Nos observations montreraient que sur ce dernier point spécial il n'en est pas toujours tout à fait ainsi.

OBSERVATION XVII (communiquée par M. Escat).

Rhinite hypertrophique. — Morcellement nasal.

M^lle L..., quinze ans, présente un développement énorme de la muqueuse des cornets inférieurs, surtout du cornet gauche, avec queue du cornet.

Opération le 6 août 1902. — Application sur le cornet gauche et pendant un quart d'heure de la solution habituelle de cocaïne $\left(\frac{1}{10}\right)$ et Adrénaline $\left(\frac{1}{1000}\right)$. Morcellement de la muqueuse avec la pince de Mahu sans la moindre hémorragie immédiate. Pas de tamponnement préventif.

Deux heures après l'opération, une hémorragie secondaire très abondante oblige la malade à revenir nous trouver. L'hémorragie n'est arrêtée que par un tamponnement serré.

La malade était éloignée de ses règles et nullement hémophilique.

OBSERVATION XVIII (personnelle).

Rhinite hypertrophique. — Morcellement nasal.

Julie G..., vingt-deux ans, tailleuse, rue de l'Homme-Armé, à Toulouse, se plaint d'une surdité légère et, depuis dix ans, d'une difficulté à respirer par le nez, qui s'accentue l'hiver à l'occasion de coryzas très fréquents. Une recrudescence des symptômes l'amène, en août 1902, à la consultation de M. Escat, à l'Hôtel-Dieu.

A l'examen, on constate une hypertrophie considéra-

ble de la muqueuse des cornets inférieurs, surtout à gauche : de la rhinorrée et un jetage de mucosités sanguinolentes.

Opération le 2 septembre 1902. — La malade est hors de ses règles et rien dans les commémoratifs ne permet de soupçonner l'hémophilie.

A midi. — Application de la solution de cocaïne-adrénaline pendant vingt minutes sur le cornet inférieur gauche. Morcellement de la muqueuse de ce cornet : on fait une simple cautérisation à droite. L'opération s'est accomplie sur un champ presque sec : il a coulé à peine dix gouttes de sang. M. Escat laisse partir la malade sans tampon, avec recommandation de le venir retrouver au cas où un écoulement sanguin sérieux viendrait à se produire.

A *deux heures* de l'après-midi, il survient, en effet, une hémorragie peu abondante, dont un tamponnement à l'eau oxygénée, pratiquée par M. Escat, eut facilement raison. La malade put regagner son domicile, mais il persista malgré le tampon un suintement continu. La malade s'alita.

A *six heures* du soir, quand elle voulut se lever, une nouvelle hémorragie, très abondante cette fois, s'est déclarée : la malade rendait le sang en gros caillots par la bouche et les narines; elle dut se réaliter.

M. Escat, appelé, n'eut cependant pas à pratiquer de tamponnement. A l'instant où il se préparait à intervenir l'hémostase s'était faite d'elle-même sous l'influence de la position couchée : la perte totale de sang avait été d'un litre environ.

3 septembre 1902. — Un tamponnement à l'eau oxygénée suffit à supprimer le dernier suintement.

OBSERVATION XIX (personnelle).

Rhinite hypertrophique. — Morcellement nasal.

Jeanne A..., quatorze ans, amenée à l'Hôtel-Dieu, à la clinique de M. le Dr Escat. La jeune fille n'est pas encore réglée et ses antécédents n'indiquent aucune prédisposition hémophilique. Depuis quatre à cinq ans, elle éprouve une grande difficulté à respirer par le nez, surtout la nuit : la rhinoscopie antérieure montre un développement hypertrophique de la muqueuse du cornet inférieur gauche.

Opération le 2 septembre 1902 (10 h. du matin). — Application d'un tampon imbibé de la solution habituelle de cocaïne-adrénaline, sur le cornet inférieur gauche, pendant un quart d'heure. Le morcellement de la muqueuse n'a pas donné plus de cinq à six gouttes de sang. La malade part sans tamponnement préventif, avec la recommandation d'avertir M. le Dr Escat au cas où une hémorragie viendrait à se produire secondairement.

A une heure de l'après-midi, en effet, il survenait un écoulement de sang très léger (10′), aussitôt enrayé par un tamponnement à l'eau oxygénée.

Huit jours après l'intervention, les tampons sont supprimés : il n'y avait pas eu dans l'intervalle de nouvelle hémorragie.

Conchectomies. — La communication de Meyer (48) à l'Académie de Médecine de New-York (section de laryngologie), en mars 1901, relate déjà des effets merveilleux d'hémostase, obtenus par l'Adrénaline au cours de résections du cornet moyen.

Dans un cas de Moure et Brindel (55), la conchectomie antérieure pratiquée comme traitement

provisoire d'une sinusite maxillaire droite n'a donné lieu à aucune douleur et à aucune hémorragie immédiate ou secondaire ; l'Adrénaline avait été employée concurremment avec la cocaïne. Mais la cure radicale de la sinusite, ultérieurement effectuée sur le même malade, n'a pas été l'occasion d'un succès aussi net ; l'écoulement sanguin fut ni plus ni moins qu'ordinaire. La première de nos deux observations rapporte un cas presque identique.

OBSERVATION XX (communiquée par M. Escat).

Conchectomie antérieure. — Opération de Luc.

M. L..., vingt-neuf ans, avait été atteint de sinusite maxillaire purulente grippale, il y a deux ans. Je l'ai guéri en quinze jours par la ponction de Krause suivie de lavages quotidiens au permanganate de potasse.

Il vient me revoir le 9 avril 1902 avec une récidive consécutive à un coryza aigu. Une nouvelle ponction de Krause est pratiquée ; mais cette intervention n'ayant donné aucun résultat, je me décide à réséquer la tête du cornet inférieur et à ouvrir largement, avec le tour électrique, la région antérieure du méat inférieur : Cette opération est pratiquée avec la solution d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$, associée à la cocaïne au $\frac{1}{10}$. Il n'y eut pas la moindre effusion de sang, ni immédiate, ni secondaire. Mais le résultat thérapeutique ayant été négatif, le malade dut subir, le 9 juillet 1902, la cure radicale par la méthode de Luc.

Au cours de cette opération, l'Adrénaline fut employée en applications dans la gouttière gingivo-buccale pendant la chloroformisation : la section de la muqueuse ne fut pas suivie d'hémorragie ; mais l'application d'un tampon

imbibé d'Adrénaline introduit dans le sinus après son ouverture jugale ne modéra en rien l'hémorragie.

Peut-être aurait-il mieux valu injecter dans le sinus une solution faible d'Adrénaline par voie nasale avant de commencer la chloroformisation.

Un mois et demi après, le malade était guéri. Je l'ai revu le 29 octobre 1902 complètement remis.

OBSERVATION XXI (communiquée par M. Escat).

Conchectomie antérieure.

Mme C..., quarante ans, tailleuse à Toulouse, venue à la consultation de l'Hôtel-Dieu, est atteinte d'une sinusite maxillaire gauche chronique.

3 mars 1902. — Ne pouvant, pour des difficultés d'hospitalisation, pratiquer l'opération de Luc qui s'imposait, j'ai recours à la résection de la tête du cornet inférieur, suivie de l'ouverture de la paroi du méat inférieur avec le tour.

Sous l'égide de l'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$, associée à la cocaïne au $\frac{1}{10}$, l'opération fut pratiquée sans hémorragie. Je plaçai un tamponnement préventif : il n'y eut pas d'hémorragie secondaire.

Ponction et curettage des sinus. — La ponction simple des sinus maxillaire et frontal s'est faite sans douleur ni effusion sanguine, dans les cas rapportés par Trivas.

De même, le curettage des cellules ethmoïdales, pratiqué dans l'*empyème du sinus ethmoïdal*, ou comme traitement complémentaire des *dégénérescences polypoïdes du cornet moyen*, et à la suite des *polypotomies*, s'est opéré sur un champ

à peu près exsangue, dans une dizaine de cas cités par la thèse de Trivas (76).

L'ablation des fongosités dans les cas d'empyème n'a provoqué, en effet, qu'une perte de sang négligeable et point de douleur. Préalablement, à la cocaïne, on appliquait une solution de chlorhydrate ou de tartrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ ou $\frac{1}{2000}$ pendant dix minutes.

Le curettage des cellules ethmoïdales antérieures, le raclage des excroissances polypoïdes sur les cornets dégénérés étaient exécutés de même, sans effusion immédiate ou presque, avec une anesthésie à peu près parfaite; une seule fois, sur huit interventions de Moure, Trivas a noté une hémostase incomplète. Enfin, trois malades ont présenté des hémorragies secondaires qui ont cessé spontanément. Chez deux d'entre eux, l'effusion, légère, n'a pas duré plus de vingt minutes et s'est produite quelques heures après l'opération ; chez le troisième, l'hémorragie n'est survenue que le surlendemain et s'est réduite pendant deux heures à un suintement intermittent.

En aucun cas il n'avait été pratiqué de tamponnement préventif.

En ce qui concerne le *curettage du sinus maxillaire* par l'opération radicale, nous avons vu que MM. Moure et Escat n'ont pas obtenu de l'emploi de l'Adrénaline tous les résultats qu'ils en attendaient. Pareillement, et la similitude des interventions n'est peut-être pas une simple coïncidence, Otto Stein (72), en Amérique, a échoué avec le nouveau médicament, dans deux cas de cure

radicale de sinusite maxillaire. Comme sur le malade de notre observation XX, l'hémorragie a été presque aussi abondante que si on n'avait pas employé l'hémostatique. Il est possible que ces insuccès tiennent, comme l'a signalé M. Escat, à une application irrationnelle du médicament.

Tumeurs des fosses nasales. — Polypes. — Nombre d'auteurs, depuis Bates, Meyer, Rice de Boston (59), ont employé l'Adrénaline dans l'extirpation des polypes du nez, tous avec succès. La thèse de Trivas cite plusieurs cas opérés par Moure, où l'Adrénaline, appliquée préalablement à la cocaïne, a rendu absolument exsangue et indolore l'ablation de ces petites tumeurs.

A l'avis de M. Escat et au nôtre, la polypotomie simple, telle qu'elle était pratiquée jusqu'ici avec le secours de la cocaïne seule, est une opération suffisamment indolore et où l'hémorragie naturelle est trop insignifiante, anodine, pour qu'on ait besoin de rechercher un supplément d'anesthésie et l'inutile hémostase. L'emploi de l'Adrénaline nous y paraît une nouvelle superfluité.

Tumeurs malignes. — Au contraire, dans les cas de tumeurs malignes des fosses nasales, principalement dans les tumeurs hémorragiques, on trouvera, soit pour le traitement à l'électrolyse, soit pour le traitement chirurgical, un bénéfice sérieux à l'emploi de l'Adrénaline.

Dans deux cas de *myxo-sarcomes des fosses nasales*[1] qu'il ne pouvait transfixer auparavant

1. *Archives médicales de Toulouse* (août 1902), et *Archives internationales de laryngologie* (octobre 1902).

avec les aiguilles électrolytiques sans provoquer des hémorragies abondantes, M. Escat (22) a pu exécuter très facilement, grâce à l'Adrénaline, un nombre considérable de séances : le saignement des tumeurs était très réduit.

Emile Mayer, Brindel (76) [1], ont réussi à pratiquer, l'un, l'ablation totale d'un enchondrome de la cloison, l'autre, l'extirpation partielle à l'anse froide, d'un ostéo-sarcome avec un écoulement de sang très atténué.

Mayer avait fait préablement une application de chlorhydrate d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$. Brindel s'était servi d'une solution au $\frac{1}{2000}$ précédant la cocaïne au $\frac{1}{10}$. Dans aucun des deux cas, il n'y eut d'hémorragie secondaire. Mayer seul avait tamponné après l'opération.

Une intervention analogue à celle de Mayer, pratiquée par M. Escat, avec les mêmes précautions post-opératoires, ne lui a pas donné cependant sur l'emploi de l'Adrénaline une satisfaction tout aussi entière, au moins dans l'effet tardif :

OBSERVATION XXII (communiquée par M. Escat).

Récidive d'un chondrome volumineux de la fosse nasale gauche. Ablation.

M. A. B..., de Lapagèze (Tarn), soixante-quatre ans. Opéré il y a deux ans, le 7 novembre 1900, pour un chondrome volumineux de la fosse nasale gauche (Observation communiquée à la Société française de laryngolo-

1. Cité par Trivas.

gie, Congrès de 1901[1]), a été opéré depuis pour une récidive orbitaire. Ces deux opérations n'ont donné lieu à aucune hémorragie secondaire.

Le 6 novembre 1902, il revient me voir avec une deuxième récidive, cette fois sur le plancher nasal. Nouvelle intervention : application d'un tampon endo-nasal imbibé de notre solution adrénaline-cocaïne. Nous faisons sauter d'un coup de gouge un lambeau de chondrome de la grosseur d'une amande : pas la moindre hémorragie immédiate. Tamponnement préventif.

Malgré ce tamponnement, l'hémorragie secondaire, très abondante, se produit deux heures après l'opération. Le tampon que j'avais placé étant insuffisant, je le remplace par un autre plus serré. J'ai dû, pendant cinq jours consécutifs, renouveler ces tampons, l'hémorragie étant toujours très abondante. L'Adrénaline appliquée à ces hémorragies secondaires comme hémostatique n'a pas donné le moindre résultat; le tamponnement serré est seul parvenu à arrêter le sang.

Il est bon de faire remarquer que dans les deux premières interventions faites sans le secours de l'Adrénaline que nous ne connaissions pas encore, il y avait eu une effusion sanguine immédiate assez abondante, mais pas d'hémorragie secondaire.

COMMENTAIRE.

L'utilisation de l'Adrénaline en médecine et chirurgie générales a été jusqu'ici trop restreinte pour qu'on puisse en tirer des conclusions fermes; et,

1. *Bulletins et Mémoires de la Société française d'otologie et de rhinologie,* 1901.

par ailleurs, M. le Dr Terson nous a trop clairement fixé en oculistique les avantages et les inconvénients du nouvel alcaloïde pour que nous soyons tentés d'ajouter quoi que ce soit à sa lumineuse critique. De l'avis intéressant qu'il nous donna, nous retiendrons seulement, pour souligner l'identité de ses remarques avec les nôtres en rhinologie, l'utilité affirmée de l'Adrénaline en certaines interventions chirurgicales sur l'œil, son bénéfice réel, mais limité dans la thérapeutique des organes de la vision, et l'éventualité signalée de l'hémorragie secondaire.

Aussi bien avons-nous déclaré, au début de ce travail, nous intéresser plus spécialement aux applications de l'Adrénaline à l'oto-rhino-laryngologie.

Or ici, dans *l'emploi thérapeutique*, à vrai dire, il semble résulter de nos témoignages bibliographiques que le bénéfice de l'Adrénaline, rarement traduit par une guérison complète, est celui d'un soulagement immédiat très net, mais temporaire, puisqu'il dure seulement huit à vingt-quatre heures, après quoi il peut succéder une réapparition des phénomènes aigus que d'aucuns accusent d'être une recrudescence.

— Les auteurs paraissent assez divisés sur la question, et du reste l'Adrénaline ne semble pas avoir toujours donné dans les mêmes mains des résultats constamment identiques.

Le premier expérimentateur, E. Mayer (48), signalait déjà qu'après usage de l'alcaloïde surrénal

contre certains états inflammatoires il s'était formé « *occasionnellement* » sur les muqueuses une petite eschare. Après lui, nous avons vu que Casselbery et surtout Mahu (46) ont noté une aggravation de quelques rhinites spasmodiques. Ingals observait dans un cas de laryngo-trachéite chronique des phénomènes, transitoires il est vrai, de congestion secondaire. Dans la communication initiale de décembre 1901, une observation de Moure et Brindel (55), à propos d'un coryza chronique avec hydrorrée, laissait voir la courte durée du soulagement obtenu et l'espèce d'accoutumance provoquée par des applications réitérées d'Adrénaline ; une seconde observation des mêmes auteurs, sur un coryza aigu, témoignait encore d'une légère accentuation des phénomènes inflammatoires huit à douze heures après l'application d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$. D'ailleurs, au Congrès de la Société française de laryngologie (mai 1902), Moure (54) dénonçait la survenance tardive de rhinorrées profuses dans le traitement des rhinites spasmodiques, et Vacher (77), puis Lermoyez (41) et Jacques de Nancy (35) renchérissaient en déclarant « qu'à la période de siccité et de liberté nasales obtenue par l'emploi de l'Adrénaline, il succédait, après quelques heures, une phase hydrorréique abondante dépassant en intensité les phénomènes observés avant l'application du médicament ».

D'autre part, Bates, Mayer, Ingals, Casselbery eux-mêmes et King ont obtenu des améliorations dans les rhinites spasmodiques, les laryngites,

sans observer d'accidents tardifs; et si N. Wilson, Moure, Vacher, Trivas reconnaissent la nature souvent temporaire du soulagement, il n'en est pas moins avéré qu'ils ont réussi à réaliser la guérison presque absolue dans quelques cas de coryza chronique et de laryngite aiguë, ici par un seul attouchement, là par des applications régulièrement répétées, de solutions au $\frac{1}{5000}$ ou au $\frac{1}{10000}$ seulement. En effet, comme le suggère Trivas (76), il est à remarquer que les échecs imputés à l'Adrénaline comme antiphlogistique, l'apparition de phénomènes inflammatoires secondaires ont succédé parfois à l'emploi de solutions trop concentrées, et se sont produits souvent sur des malades, chez qui la rhinite spasmodique dénotait manifestement un nervosisme très favorable, comme chacun sait, à une contradiction de résultats thérapeutiques. Néanmoins, en présence des opinions diverses, et comme la vaso-dilatation réactionnelle nous paraît être la cause directe, principale, des congestions secondaires parfois constatées, il serait peut-être prudent de formuler certaines réserves. On usera de solutions faibles et on limitera l'emploi de l'Adrénaline seule, aux indications d'un soulagement immédiat et urgent. Lorsqu'il s'agira d'obtenir une amélioration durable, on fera sagement, au contraire, d'associer l'Adrénaline à une autre médication moins active; et il nous paraît en tous cas un peu osé de prévoir, comme Trivas, des cas où la décongestion rapide de la muqueuse laryngée par des pulvérisations de l'alcaloïde facilitera l'opération du tubage.

Moyennant ces réserves, l'emploi de l'Adrénaline en oto-rhino-laryngologie ne sera point aussi fertile en mécomptes que l'ont prétendu certains congressistes de mai 1902. Ce qui est vrai, c'est que le mérite *indiscutable* de l'alcaloïde surrénal n'est peut-être point dans l'usage thérapeutique exclusif; il appartient à *l'usage chirurgical,* il est presque tout entier dans les merveilleux résultats d'hémostase opératoire.

Il ressort, en effet, croyons-nous, des expériences cliniques des auteurs cités et de nos observations propres, que le chlorhydrate d'adrénaline n'a pas usurpé sa réputation d'extraordinaire ischémiant et hémostatique opératoire.

L'action de l'Adrénaline n'a jamais failli dans les vingt-deux interventions rapportées par Mayer (48), et N. Wilson déclare qu'elle a rendu « exsangues ou à peu près » toutes les opérations qu'il a pratiquées sur les cavités nasales ; de même, T. Chambers, de Jersey City. Selon Stucky (73), l'Adrénaline est une « substance merveilleuse dans les opérations sur l'oreille moyenne », et nous avons vu que dans la chirurgie du pharynx et du larynx, comme dans la chirurgie auriculaire, Mac-Farlane, King, Moure et Brindel, Trivas, se sont montrés très satisfaits de ses résultats. Trois fois seulement, sur vingt-sept cas rapportés par Trivas, où l'ischémie préalable avait été faite, l'Adrénaline resta sans effet ; encore certaines circonstances expliquaient-elles ces insuccès.

Au point de vue des résultats immédiats, nos

vingt-deux observations ne sont pas moins démonstratives : huit fois l'intervention a été pratiquée *sans la moindre effusion de sang* (observ. II, X, XI, XII, XIII, XVII, XX, XXII) et même, dans un cas de curettage de l'oreille, la siccité du champ opératoire a été telle qu'elle a permis un examen consécutif de la caisse (observ. II). Dans chacune des quatorze autres opérations pour lesquelles l'ischémie préopératoire avait été réalisée, il n'y a eu que des hémorragies immédiates insignifiantes, nullement comparables à celles qui se produisent hors de l'emploi de l'Adrénaline. En un seul cas de cure radicale de sinusite maxillaire (observ. XX, deuxième partie) analogue à ceux de Stein (72) et de Moure (55) et où l'on tenta, *au cours de l'opération*, d'arrêter l'hémorragie du sinus ouvert, l'application de l'Adrénaline échoua, probablement parce qu'elle fut faite dans des conditions de régularité défectueuses; peut-être aussi, et l'observation XXII semblerait appuyer cette opinion, parce que l'Adrénaline, agent ischémiant unique pour « *prévenir* » les effusions sanguines, n'est pas très supérieure aux autres hémostatiques quand il s'agit d'arrêter les hémorragies déclarées.

Au total, la série de malades que nous avons eu loisir d'observer nous a convaincu que l'effet vasoconstricteur énergique de l'Adrénaline devait trouver sa meilleure application préopératoire dans les interventions sur les muqueuses, en particulier la muqueuse des cavités nasales. Nous avons indiqué, en effet, et nous rappelons ici pourquoi

nous nous abstiendrons d'encourager l'usage de l'Adrénaline dans la chirurgie du larynx et de l'oro-pharynx : l'absence habituelle d'hémorragie immédiate abondante, et surtout la difficulté en ces régions de parer par un tamponnement à une hémorragie secondaire possible, nous y font considérer l'hémostase opératoire par l'Adrénaline comme une superfluité dangereuse, surtout dans l'amygdalotomie. Mieux vaut la franchise d'une hémorragie immédiate, d'ailleurs peu gênante ; on évitera aussi, du reste, en s'abstenant, la déglutition involontaire des solutions d'Adrénaline dont l'effet sur la circulation et la pression artérielle pourrait être nuisible, surtout chez les cardiaques, à cause de l'absorption digestive. Néanmoins, nous reconnaissons une bonne part d'utilité à l'usage préopératoire de l'Adrénaline dans les interventions sur le naso-pharynx, et aussi lorsqu'il s'agira, par son aide, de compléter l'anesthésie cocaïnique, par exemple pour le curettage d'un larynx tuberculeux, l'ouverture d'un abcès amygdalien, le grattage d'un lupus; encore que dans les interventions, très différentes, il est vrai, pratiquées par M. Escat, nous n'ayons guère remarqué cet effet exaltant des deux alcaloïdes l'un sur l'autre, effet réel indiscutablement en ophtalmologie, mais peu appréciable en chirurgie endonasale.

Celle-ci, nous le répétons, est le vrai triomphe de l'Adrénaline employée comme hémostatique opératoire. Dans vingt et un cas variés (éperons, déviations de la cloison, morcellements

nasal, extraction de corps étrangers, conchectomies, tumeurs malignes) dont nous avons détaillé dix-neuf observations, la solution mixte de cocaïne au $\frac{1}{10}$ et d'Adrénaline au $\frac{1}{1000}$ a permis d'opérer à blanc, sur un champ quasiment exsangue, dans des conditions idéales d'hémostase et d'anesthésie.

Mais, ce tribut d'éloges rendu à l'emploi chirurgical de l'Adrénaline, nous devons prendre parti dans la controverse qu'ont soulevé certains de ses inconvénients, attestés par les uns, niés par les autres.

En dehors de la rhinite aiguë, des picotements, de la sensation de vide et vertige, petits méfaits obscurs et d'ailleurs douteux qui suivraient quelquefois les applications intra-nasales d'Adrénaline et que nous avons ailleurs indiqués, l'inconvénient le plus discuté est celui de l'hémorragie secondaire.

Hémorragie secondaire. — Il semble que l'engouement des chirurgiens américains leur ait fait négliger l'occurrence de l'hémorragie secondaire. Beaucoup la nient ou à peu près, et allant jusqu'au paradoxe, prétendent que l'Adrénaline ou l'extrait surrénal provoquent même une disposition toute contraire : tels Levis Somers (71), de Roaldès et King; ils l'expliquent avec Moure, un instant de leur avis, en disant que l'effet vasoconstricteur a une durée assez grande pour donner à un caillot résistant le temps de se former dans les vaisseaux ouverts.

Certains (E. Mayer, Frank Todd) déclarent en

leurs rapports n'avoir jamais eu d'hémorragie secondaire; mais les mêmes communications attestent plus loin qu'ils usaient du tamponnement préventif, et ce détail a la valeur d'un aveu implicite.

D'autres, enfin, admettent bien une tendance indubitable à l'hémorragie post-opératoire, mais ils affirment celle-ci très légère, jamais plus abondante que ne le serait l'effusion immédiate si l'Adrénaline n'était pas employée (Mac-Farlane, N. Wilson); ou bien, comme Hopkins (32), ils la mettent sur le compte de la cocaïne, utilisée concurremment en solution mixte, et, d'après eux, bien davantage passible du reproche d'hémorragie secondaire (Frank Edsall (24) Moure).

Au contraire, les discussions du dernier Congrès de la Société française de laryngologie paraissent pécher par excès de sévérité. Moure, rectifiant sa première opinion, et avec lui Lubet-Barbon (43) et Lermoyez (41), dénonçaient la fréquence des hémorragies secondaires, quelquefois abondantes et graves selon Lubet-Barbon, et survenant deux ou trois heures après les opérations pratiquées sous l'égide de l'Adrénaline.

Trivas, dans son travail, en reconnaît aussi la réalité. Des vingt-neuf cas d'opérations diverses qu'il relate et pour lesquels il n'a jamais été fait de tamponnement préventif, quatorze sont malheureusement muets sur la question, huit témoignent qu'il n'y a pas eu d'hémorragie consécutive; elle est survenue dans les sept autres, environ demi-heure à deux heures après l'opération, et

chez un malade cinq heures après : cinq fois elle fut légère, un suintement de dix à vingt minutes à peine de durée; deux fois un peu plus forte, plus persistante, mais réduite à un écoulement intermittent pendant deux et quatre heures; ces hémorragies se sont arrêtées spontanément.

De cette série heureuse, Trivas s'est autorisé pour conclure, comme Mayer, Ingals, Wilson, que « les hémorragies secondaires, rares après l'application d'Adrénaline, se réduisent à de légers suintements sanguinolents peu abondants, qui s'arrêtent au bout de très peu de temps », et il croit que certains auteurs en ont exagéré la fréquence, l'abondance, autant que le danger. Nous ne saurions souscrire entièrement à cette opinion.

Sur la question même de l'existence, il ne nous paraît pas y avoir de discussion possible. D'accord avec la plupart des expérimentateurs, nous pensons que la tendance à l'hémorragie secondaire est indéniable après l'emploi hémostatique opératoire de l'Adrénaline. Nos observations, après bien d'autres, en offrent la preuve : l'accident est survenu chez six malades sur les vingt et un que nous avons pu suivre (Observ. IV, XIV, XVII, XVIII, XIX, XXII); trois d'entre eux avaient cependant subi le tamponnement préventif (Observ. IV, XIV, XXII). En outre, dans les cas du chondrome (Observ. XXII) comme dans celui du morcellement nasal rapporté par l'Observation XVIII, il a bien fallu que la tendance fût irrésistible, puisque malgré les tamponnements serrés, appliqués à l'un et

à l'autre, l'hémorragie secondaire s'est continuée pendant cinq jours chez le premier opéré et a récidivé deux fois après le premier écoulement, le jour, puis le lendemain de l'intervention chez la seconde malade.

Nous ne nous attarderons point à discuter le rôle mal connu des prédispositions individuelles dans la production de ces hémorragies ; le fait de les avoir observées, très abondantes chez des malades nullement hémophiliques et hors de leur menstruation, nous en dispense. Mais en dehors du témoignage de nos observations, l'argument physiologique serait à lui seul péremptoire : L'hémorragie secondaire, au même titre que la congestion réactionnelle après usage thérapeutique, est la manifestation d'une loi physiologique inéluctable, d'après quoi « plus une vaso-constriction est prononcée, plus la vaso-dilatation paralytique qui la suit est intense et durable » (Lermoyez (41). Et nous avons vu par ailleurs, d'après Guinard et Martin (31), Bardier et Frenkel (4), que la phase de vaso-dilatation, aussi énergique et plus longue, pourrait être considérée à bon droit comme aussi importante que la vaso-constriction immédiate.

Cette notion de physiologie expérimentale venant à la rescousse de nos données cliniques, nous pouvons encore, à l'encontre de Wilson et Trivas, croire sinon à la fréquence des hémorragies secondaires, du moins à leur durée quelquefois longue et à l'abondance constatée de quelques-unes d'entre elles.

Nos observations montrent qu'à chaque fois où le tamponnement préventif n'a pas été pratiqué (Observ. XVII, XVIII, XIX), ou ne l'a pas été assez serré (Observ. IV, XIV), et hormis les cas où il fut remplacé par une cautérisation des surfaces (Observ. I, II), l'hémorragie secondaire est invariablement survenue; elle s'est produite même une autre fois malgré lui (Observ. XXII). Cette proportion de six cas sur vingt et un paraîtra assez forte, si l'on songe que dans les quinze autres, une interprétation pessimiste, qui n'est point nôtre d'ailleurs, pourrait prétendre que pareil accident fut seulement évité par le tamponnement préventif ou toute précaution analogue.

De même, au point de vue de l'abondance et de la durée qui sont deux éléments à peu près parallèles de l'hémorragie, s'il est vrai que la phase physiologique de vaso-dilatation soit plus intense et plus durable que la phase de vaso-constriction, quoi d'étonnant à ce qu'il survienne quelquefois des hémorragies secondaires abondantes et prolongées? Quatre fois, sur les six cas d'hémorragies secondaires observés par M. le Dr Escat ou par nous (Observ. XIV, XVII, XVIII, XXII), l'écoulement sanguin a été très abondant, beaucoup plus que ne l'aurait été assurément l'hémorragie opératoire immédiate sans Adrénaline.

Chez la malade de l'Observation XVIII, le premier écoulement secondaire a été léger, mais il s'est prolongé par un suintement rebelle jusqu'à la grosse hémorragie survenue à six heures du soir, et nous avons vu que le lendemain matin

même, il persistait un écoulement en gouttelettes. Nous avons noté que la perte de sang après la grande hémorragie avait atteint la valeur d'un litre. La mesure totale du suintement continu, qui affligea cinq jours durant, l'opéré du chondrome (Observ. XXII), aurait bien dépassé cette quantité. L'hémorragie secondaire a été abondante encore chez les malades des Observations XIV et XVII; mais le tamponnement curatif aussitôt pratiqué n'a pas permis d'évaluer ici la durée de l'effusion. Enfin, dans les deux derniers cas (Observ. IV et XIX), la perte de sang insignifiante, comme dans ceux de Trivas, a cessé définitivement par l'application d'un simple tampon à l'eau oxygénée.

Pour ce qui est du moment où l'accident se déclare, nous sommes en conformité d'avis avec MM. Lubet-Barbon, Moure, Trivas. L'hémorragie secondaire se produit en général de deux à quatre heures après l'application préopératoire de l'Adrénaline; mais les récidives peuvent survenir six heures et parfois quelques jours après l'opération (Observ. XXII).

Ceci posé, et s'il en appert que nos conclusions sur l'hémorragie secondaire diffèrent en certains points de celles de Wilson et Trivas, on nous trouvera, au contraire, en complet accord avec eux sur la question du danger de cette hémorragie. Ce danger nous paraît, en effet, aussi avoir été singulièrement exagéré par certains congressistes de mai 1902, et le mot lui-même nous semble bien gros pour qualifier des hémorragies qui n'ont jamais rien d'absolument grave. Quoi qu'en aient dit Lubet-

Barbon et Lermoyez, l'hémorragie secondaire est à peine un inconvénient notable si l'on songe combien elle est facile à prévenir, dans la grande majorité des cas, par la simple précaution d'un tamponnement méthodique post-opératoire. Quinze fois (Observ. I, II, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XV, XVI, XX, XXI) sur seize de nos malades chez qui ce tamponnement, ou toute autre précaution analogue, avait été consciencieusement pratiqué, il n'y a pas eu le moindre suintement secondaire, et si la précaution s'est montrée inutile dans le cas du chondrome (Obs. XXII), du moins faut-il constater que l'hémorragie, quoique longue et copieuse, n'a jamais pris un caractère inquiétant. Dans deux autres cas, enfin (Observ. IV et XIV), l'hémorragie secondaire est survenue encore malgré le tamponnement préventif. Mais ces deux échecs ne doivent pas entrer en ligne de compte; ils tiennent à la façon défectueuse ou sommaire dont on avait pratiqué le tamponnement, insignifiant dans l'un, insuffisamment serré dans l'autre.

En tout cas, et même lorsque l'hémorragie secondaire est déclarée, nous ne sommes pas désarmés contre elle comme devant la congestion réactionnelle. Le tamponnement serré et profond sera encore ici le meilleur des moyens d'hémostase. Nous avons signalé, en effet, le pouvoir inconstant de l'Adrénaline contre les hémorragies déclarées abondantes (Observ. XXII). Le tamponnement, s'il n'a pas toujours réussi à les enrayer d'une manière absolue (Observ. XVIII, XXII), ne s'est ja-

mais montré absolument infidèle. Nous avons noté le bénéfice qu'on pouvait tirer encore en pareille circonstance de la position couchée (Observ. XVIII) et dans les saignements plus légers, d'un tampon à l'eau oxygénée (Observ. IV, XIX). Mac-Farlane emploie un mélange à parties égales de glycérine et d'alcool.

Hormis les cas où le tamponnement préventif est impraticable, nous pensons donc en définitive, avec Trivas, que l'hémorragie secondaire n'est pas un inconvénient sérieux à l'emploi chirurgical de l'Adrénaline ; l'avantage du champ opératoire exsangue nous en dédommage amplement.

Nous avons terminé ici notre étude de l'Adrénaline et de ses applications thérapeutiques, et il ne vient pas à notre pensée de faire un parallèle entre la cocaïne et l'Adrénaline pour discuter, comme certains auteurs américains, auquel des deux alcaloïdes il convient d'accorder la première place; la question nous paraît assez puérile et oiseuse.

Nous dirons seulement que l'Adrénaline complétant les avantages de la cocaïne, mérite, selon l'expression de Lermoyez, « une fortune semblable. » Ajoutant la suppression du sang à celle de la douleur, elle est bien la substance la plus utile qui ait été mise, depuis l'alcaloïde de la coca, à la disposition de la chirurgie locale et spéciale.

Sa prodigieuse puissance d'hémostase, la commodité, la sécurité foncière de son emploi en font l'une des meilleures additions aux ressources de la pharmacopée contemporaine.

CONCLUSIONS

1° L'Adrénaline est l'alcaloïde microcristallin et chimiquement pur, du principe actif des capsules surrénales ; combinée aux acides, elle forme des sels dont le plus usité est le chlorhydrate en solution aqueuse au $\frac{1}{1000}$.

2° La solution de chlorhydrate, d'ailleurs stérilisable, conserve très longtemps sa stabilité et son efficacité ; son titre défini permet d'obtenir, en la diluant, des solutions plus faibles appropriées aux divers usages thérapeutiques.

3° L'action physiologique de l'Adrénaline se traduit, même à doses infinitésimales, par une stimulation du cœur, une vaso-constriction et une hypertension artérielle considérables suivies d'une phase de vaso-dilatation et d'hypotension non moins intense et peut-être plus longue.

Localement, et sur les muqueuses, l'Adrénaline, en applications même très faibles, ischémie énergiquement les tissus qui blan-

chissent et se contractent; cet effet vaso-constricteur dure de vingt minutes à trois heures.

4° L'action thérapeutique de l'Adrénaline, au moins dans ses effets immédiats, est d'un toni-cardiaque, d'un hémostatique général. En applications locales, elle est astringente, antiphlogistique et hémostatique.

Hémostatique très puissant et unique quand il s'agit de prévenir l'effusion du sang, elle ne paraît pas, au moins sur le terrain pratique, très supérieure à l'antipyrine pour combattre les hémorragies déclarées.

5° L'effet exaltant de l'Adrénaline sur l'action de la cocaïne, réel en quelques interventions d'oculistique, n'est pas évident en chirurgie endo-nasale.

6° Les propriétés thérapeutiques de l'Adrénaline n'ont pas encore reçu, en médecine comme en chirurgie générales, l'utilisation étendue dont elles sont susceptibles; mais l'action ischémique décongestive et la puissance d'hémostase de l'alcaloïde ont trouvé de nombreuses applications en oculistique et surtout en oto-rhino-laryngologie.

7° Dans le but de faciliter quelques manœuvres d'exploration diagnostique, l'Adrénaline est utile dans la rhinoscopie antérieure, où le

resserrement des tissus qu'elle provoque; favorise l'inspection des cavités nasales; dans le cathétérisme tubaire, où elle facilite l'introduction de la sonde, et de même, en ophtalmologie, dans le cathétérisme des voies lacrymales.

8° Dans l'emploi thérapeutique exclusif :

En ophtalmologie, l'Adrénaline est un adjuvant fort utile de certaines médications;

En oto-rhino-laryngologie, où l'on a utilisé son action vaso-constrictive pour décongestionner les muqueuses enflammées, la nature fugace, mais très nette de l'amélioration obtenue, la survenance parfois observée de phénomènes vaso-dilatateurs réactionnels ont divisé les opinions sur les avantages de l'Adrénaline.

Les solutions faibles pourront être employées sans mécomptes, particulièrement lorsqu'on voudra obtenir un soulagement immédiat et urgent.

9° Dans l'emploi chirurgical :

En ophtalmologie, l'Adrénaline rendra de merveilleux services toutes les fois qu'il s'agira de faciliter par l'ischémie du globe oculaire l'action anesthésique de la cocaïne sur un œil congestionné, ou de réaliser pour une intervention, l'hémostase opératoire.

10° En oto-rhino-laryngologie, l'Adrénaline est plus spécialement indiquée en chirurgie auriculaire et endo-nasale pour rendre exsangues les interventions généralement très sanglantes pratiquées sur l'oreille moyenne et la muqueuse nasale; elle y réalise, avec la cocaïne employée en solution mixte, les deux conditions opératoires idéales : l'hémostase et l'anesthésie à peu près parfaites.

11° L'emploi de l'Adrénaline comme hémostatique opératoire semble peu utile et pourrait être dangereux dans la chirurgie du larynx et de l'oro-pharynx, en raison de la difficulté de parer en ces régions par un tamponnement à une hémorragie secondaire possible. Il nous paraît, au contraire, rationnel dans les opérations sur le naso-pharynx, en particulier dans l'ablation des végétations adénoïdes et des fibromes naso-pharyngiens.

12° L'éventualité des hémorragies secondaires, après l'usage chirurgical, est réelle au même titre que la congestion réactionnelle après l'emploi thérapeutique : elle résulte de la vaso-dilatation consécutive à la vaso-constriction.

13° Ces hémorragies secondaires ont une fréquence, une durée, une intensité variables;

elles sont parfois très longues et très abondantes, mais ne constituent jamais qu'un inconvénient médiocre; il est facile, en général, de les éviter par un tamponnement préventif post-opératoire.

14° Les autres inconvénients généraux de l'Adrénaline, soupçonnés par certains auteurs, les dangers de son absorption par voie veineuse sur les plaies cruentes, sa toxicité, les phénomènes d'intolérance provoqués parfois par ses applications sont autant de notions, mal établies encore, à élucider.

Vu :

Pour le Doyen,

L'Assesseur délégué,

FRÉBAULT.

Vu et approuvé :

Le Président de la Thèse,

C. AUDRY.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 30 novembre 1902.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

PERROUD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Abel et Crawford. — On the blood-pressure-raising constituent of the suprarenal capsule. (*Johns Hopkins Hospital Bulletin*, juillet 1897, p. 151); cité d'après Takamine.
2. Abel. — Further observations on the chemical nature of the active principle of the suprarenal capsule. (*Ibid.*, sept.-oct. 1898, pp. 215-218.)
3. Abel. — Ueber die Blütdruckerregenden Bestandtheil der Nebennieren das Epinephrine. (*Zeitschrift für physiologische Chemie,* Band XXVIII, 1899, p. 318); d'après Takamine.
4. Bardier et Frenkel. — Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale. (*Comptes rendus de la Société française de biologie*, année 1899, séance du 24 juin, t. I, p. 544.)

4 (*bis*). Bartrina et Pasteau. — Association française d'urologie, séance du 4 octobre 1902. (*Presse médicale*, 29 nov. 1902.)

5. Bates. (*Medical Record*, 8 oct. 1898.)
6. Bates. (*American Year-Book of Medecine and Surgery*, 1900, et Rapport à la *New-York*; *County Medical Association*, 26 février 1900.)
7. Bates. (*Medical New's*, 24 mars 1900.)
8. Bates. (*Medical Council*, mars 1901.)

9. Bates. — The Use of the aqueous Extract of the suprarenal capsules as hemostatic. (*International medical Magazine*, déc. 1900, et *Medical Record*, 9 février 1901.)

10. Berens (P.). — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin et juillet 1901.)

11. Biedl. — Physiological action of suprarenal extract. (*The Lancet*, 21 mars 1896, p. 813.)

12. Casselbery. — A preliminary report on adrenalin. (*Chicago laryngological and climatological Association*, 28 févr. 1901.)

13. Chambers. — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin et juillet 1901.)

14. Cleghorn. (*American Journal of Physiology*, vol. II, 1899, p. 273.)

15. Colburn. — The Treatment of injuries of the conjunctiva. (*Clinical Review*, juillet 1901.)

16. Curtis (H.). — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

17. Cushny. (*Traité de pharmacologie.*)

18. Cybulski et Cyon. (*Pflüger's Archiv.*, Band 741, 1899.)

18 (*bis*). Dor. (*Société nationale de médecine de Lyon*, séance du 30 juin 1902; *Lyon médical*, n° 29, 20 juillet 1902.)

19. Dubois. — Des variations de toxicité des extraits des capsules surrénales. (*Archives de physiologie*, 1896, p. 412; cité d'après Casselbery et Trivas.)

20. Edel (P.). (*Muenchener Med. Woschenschrift*, 15 décembre 1900.)

21. Escat (E.). — Société française d'otologie, mai 1902;

in *Revue hebdomadaire de laryngologie*, n° 22, 31 mai 1902.

22. Escat. — Ischémie du champ opératoire par le chlorhydrate d'adrénaline dans la chirurgie endonasale. (*Archives médicales de Toulouse*, août 1902, et *Archives internationales de laryngologie*, octobre 1902.)

23. Floersheim. (*New-York Med. Journal*, vol. LXXIII, pp. 18 et 20, et *Medical Record*, février 1901; cité par Bates.)

24. Frank Edsall. — Adrenalin and its wide range of applicability in ophtalmology and rhinology. (*Therapeutic Monthly*, mai 1901.)

25. Frank Todd. — Hypodermatic injection of Adrenalin to prevent hemorrhage during operations. (*Northwestern Lancet*, 15 juin 1901.)

26. Furth (Von). — Zur Kentniss der Brenzcatechinahnlichen Substanz der Nebennieren. (*Zeitschrift für, physiologische Chemie*, 1898, Bd XXIX, Heft 2, p. 106, et *Journal de physiologie*, 1899, t. I, p. 130.)

27. Goldstein. — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

28. Gottlieb. (*Archiv für Patholog. und Pharmacology*, 1896; cité d'après Houghton et Trivas.)

29. Goufrein. — Sur une substance toxique extraite des capsules surrénales. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 5 août 1895, p. 311; cité d'après Casselbery et Trivas.)

30. Grünbaun (*Journal of Physiology*, vol. XXIV, p. 24.)

31. Guinard et Martin. — Action de l'extrait surrénal de l'homme sain. (*Comptes rendus de la Société*

française de biologie, année 1899, séance du 4 février, t. I, pp. 96 et 98.)

32. Hopkins. — Trois cas d'hémorragie secondaire après l'emploi de l'extrait des capsules surrénales. (22e Congrès de l'Association américaine de laryngologie, mai 1900; in *Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 32, 1901.)

33. Houghton (M.). — The pharmacology of the suprarenal gland and a method of assaging the products. (*Journal of the American medical Association*, 18 janvier 1902; cité d'après Trivas.)

34. Ingals. — Notes on Adrenalin and Adrenalin chloride. (*Journal of the American medical Association*, 27 avril 1901, p. 1155.)

35. Jacques. — Société française d'otologie, mai 1902, in *Revue hebdomad. de laryngol.*, n° 22, 31 mai 1902.

36. Johnson (W.). — Société américaine de laryngologie. (*American Medecine*, juin et juillet 1901.)

37. King (G.). — L'Adrénaline : sa valeur thérapeutique. (*Annales des maladies de l'oreille, du larynx, du nez et du pharynx*, juillet 1902.)

38. Kipp. — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

39. Kyle. (*Ophtalmic Record*, avril 1898.)

40. Lederman. — Société américaine de laryngologie. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

41. Lermoyez. — Société française d'otologie, in *Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 22, 31 mai 1902.)

42. Lermoyez. (*Presse médicale*, 7 mai 1902.)

43. Lubet-Barbon. — Société française d'otologie, mai 1902; in *Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 23, 31 mai 1902.

44. Mac-Farlane. — Adrenalin, a new hemostatic. (*Saint Louis Medical Era*, mars 1901, p. 238.)
45. Mackenzie. (*British Medical Journal*, 27 avril 1901.)
46. Mahu. — Société française d'otologie, mai 1902; in *Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 22, 31 mai 1902.
47. Mankowski. (*Medical Woschenschrift*. Saint-Pétersbourg, 30 octobre 1897.)
48. Mayer (E.). — Clinical experiences with adrenalin. (*Philadelphia Medical Journal*, 27 avril 1901, p. 819.)
49. Mial. — Société américaine de laryngologie. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)
50. Milliner. (*Philadelphia Medical Journal*, 16 décembre 1899.)
51. Moore (J. A.), cité d'après Bates. (*Medical Record*, 9 février 1901.)
52. Moore (J. B.), cité d'après Houghton et Trivas. (*Journal of Physiology*, vol. XVII, 1894-95.)
53. Moore (J. B.), cité d'après Bates. (*Medical Record*, 9 février 1901.)
54. Moure. — Société française d'otologie, mai 1902; in *Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 22, 31 mai 1902.
55. Moure et Brindel. — De l'emploi de l'Adrénaline en oto-rhino-laryngologie. (*Revue hebdomad. de laryngologie*, n° 52, déc. 1901.)
56. Polaski. — Adrenalin in diseases of the ene, ear, nose and throat. (*Therapeutic Notes*, juillet 1901.)
57. Reichert. — Adrenalin in morphine and opium poisoning, and in circulatory failure. (*University of Pennsylvania Medical Bulletin*, avril 1901.)
58. Reynolds (D.). — The therapeutic value of Adrenalin. (*American Medecine*, 6 juillet 1901.)

59. Rice. — Bloodless operations with solution adrenalin chloride. (*Therapeutic Notes*, juillet 1901.)

60. Rolleston. (*The Lancet*, 30 mars 1895.)

61. Rogers. — Société américaine de laryngologie. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

62. Sauter (F.). (*New-Orleans Medical and Surgical Journal*, avril 1901.)

63. Schafer. (*British Medical Journal*, 27 avril 1901.)

64. Schafer et G. Oliver. (*Proceedings of the Physiological Society*, mars 1894-95.)

65. Scymonowicz. (*Pflüger's Archiv.*, Bd LXXII et LXXIV.)

66. Sharp. — Some Remarks on the use of suprarenal capsule in the nose and throat. (*New-York Medical Journal*, 12 août 1899; cité d'après Trivas.)

67. Smith. (*Journal of Medecine and Sciences*, février 1901.)

68. Smith. — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

69. Solis-Cohen. (*Philadelphia Policlinic*, 17 sept. 1898.)

70. Solis-Cohen. (*Therapeutic Gazette*, févr. 1900.)

71. Somers (L.). (*Therapeutic Gazette*, 15 déc. 1900.)

72. Stein (O.). — Société américaine de laryngologie. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

73. Stucky. — Société américaine de laryngologie. (*Ibid.*).

74. Swain. (*Yale Medical Journal*, nov. 1900.)

75. Takamine. — The Blood Pressure-Raising principle of the suprarenal glands. (*Therapeutic Gazette*, 15 avril 1901, et *The Journal of the American Association*, 18 janvier 1902.)

76. Trivas (I.). — L'Adrénaline et ses applications en oto-rhino-laryngologie (thèse de Bordeaux, 1902.)

77. Vacher. — Société française d'otologie, mai 1902; in *Revue hebdomad. de laryngologie,* n° 22, 31 mai 1902.

78. Vaussant. (*Philadelphia Medical Journal*, 27 févr. 1899.)

79. Wilson (N.). — Clinical Notes on Adrenalin. (*The Laryngoscope*. Saint-Louis, juillet 1901.)

80. Wilson (N.). — Société américaine de laryngologie, mai 1901. (*American Medecine*, juin-juillet 1901.)

Toulouse, Imp. Douladoure-Privat, rue S'-Rome, 39. — 1405